## **PCT**

# WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION International Bureau



| INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISH   | HED U  | INDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)   |  |  |  |  |  |  |  |  |
|---|--|---|--|--|--|--|--|--|--|--|
| (51) International Patent Classification 7:   |  | (11) International Publication Number: WO 00/24358  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| A61K  | A2   | (43) International Publication Date: 4 May 2000 (04.05.00)  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| (21) International Application Number: PCT/AU( (22) International Filing Date: 22 October 1999 (2) (30) Priority Data: PP 6638 22 October 1998 (22.10.98)  (71) Applicant (for all designated States except US): THE USITY OF SYDNEY [AU/AU]; Sydney, NSW 2006 (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): MATHER, LEdward [AU/AU]; 61 Blues Point Road, McMohan NSW 2060 (AU). DUKE, Colin, C. [AU/AU]; 19 Street, Randwick, NSW 2031 (AU).  (74) Agent: FB RICE & CO.; 139 Rathdowne Street, P.O. 10 Carlton, VIC 3053 (AU). | AUNIVE<br>6 (AU)<br>aurenc<br>ns Poir<br>9 Titan | BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  Published  Without international search report and to be republished upon receipt of that report. |  |  |  |  |  |  |  |  |
| (54) Title: SYNTHESIS AND USES OF THIOPENTONE   | FNA  | POPULATION  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| (57) Abstract   | LATE   | VITOWIERS   |  |  |  |  |  |  |  |  |
| The present invention relates to the synthesis of R- and S- thiopentone and to an improved anaesthetic agent including R-thiopentone.   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |
|   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |
|   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |
|   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |
|   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |
|   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |
|   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |
|   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |
|   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |
|   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |
|   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |
|   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |
|   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |
|   |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |

## FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

| AL | Albania                  | ES | Spain               | LS | Lesotho               | SI  | Slovenia                |
|----|--------------------------|----|---------------------|----|-----------------------|-----|-------------------------|
| AM | Armenia                  | FI | Pinland             | LT | Lithuania             |     | Slovakia                |
| AT | Austria                  | FR | Prance              | LU | Luxembourg            | SN  | Senegal                 |
| ΑÜ | Australia                | GA | Gabon               | LV | Latvia                | SZ  | Swaziland               |
| AZ | Azerbaijan               | GB | United Kingdom      | MC | Monaco                | TD  | Chad                    |
| BA | Bosnia and Herzegovina   | GE | Georgia             | MD | Republic of Moldova   | TG  | Togo                    |
| BB | Barbados                 | GH | Ghana               | MG | Madagascar            | TJ  | Tajikistan              |
| BE | Belgium                  | GN | Guinea              | MK | The former Yugoslav   | TM  | Turkmenistan            |
| BF | Burkina Faso             | GR | Greece              |    | Republic of Macedonia | TR  | Turkey                  |
| BG | Bulgaria                 | HU | Hungary             | ML | Mali                  | TT  | Trinidad and Tobago     |
| BJ | Benin                    | IE | Ireland             | MN | Mongolia              | ÜA  | Ukraine                 |
| BR | Brazil                   | IL | Israel              | MR | Mauritania            | UG  | Uganda                  |
| BY | Belarus                  | IS | Iceland             | MW | Malawi                | US  | United States of Americ |
| CA | Canada                   | IT | Italy               | MX | Mexico                | UZ  | Uzbekistan              |
| CF | Central African Republic | JP | Japan               | NE | Niger                 | VN  | Viet Nam                |
| CG | Congo                    | KE | Kenya               | NL | Netherlands           | YU  |                         |
| CH | Switzerland              | KG | Kyrgyzstan          | NO | Norway                | zw  | Yugoslavia<br>Zimbabwe  |
| CI | Côte d'Ivoire            | KP | Democratic People's | NZ | New Zealand           | 211 | Zimbaowe                |
| СМ | Cameroon                 |    | Republic of Korea   | PL | Poland                |     |                         |
| CN | China                    | KR | Republic of Korea   | PT | Portugal              |     |                         |
| CU | Cuba                     | KZ | Kazakstan           | RO | Romania               |     |                         |
| CZ | Czech Republic           | LC | Saint Lucia         | RU | Russian Federation    |     |                         |
| DE | Germany                  | Li | Liechtenstein       | SD | Sudan                 |     |                         |
| DK | Denmark                  | LK | Sri Lanka           | SE | Sweden                |     |                         |
| EE | Estonia                  | LR | Liberia             | SG | Singapore             |     |                         |

10

15

20

25

30

35

## Synthesis and uses of thiopentone enantiomers

#### Field of Invention

The present invention relates to the synthesis of R- and S- thiopentone and to an improved anaesthetic agent including R-thiopentone.

#### **Background to the Invention**

Thiopentone has been the principal injectable anaesthetic agent since the 1930's. Like many barbiturates, thiopentone contains a chiral centre and is synthesised and used clinically as a racemate consisting of equal quantities of the R- and S-enantiomers. These enantiomeric forms result from asymmetry of the alpha-carbon of the 5-(1-methylbutyl) side chain. Use of the racemic thiopentone in clinical medicine has overlooked differences in the pharmacology of the individual enantiomers. Enantioselective pharmacology can occur at any site in the body where a drug interacts with an endogenous chiral centre. Most often, this can be a binding protein in a receptor (thus affecting drug action), metabolising enzymes (thus affecting drug elimination) and/or other macromolecules (thus affecting drug distribution). With current methodology, it is not usually possible to predict from first principles to what extent different drug enantiomers will interact differently with proteins or enzymes: the differences in the kinetics and dynamics must be determined experimentally.

As well as being used as an anaesthetic agent, thiopentone has been an important agent for the treatment of severe head injury since the 1980's. It is used to manage the complications of traumatic head injuries and following neurosurgery, and to treat uncontrollable fitting.

The use of thiopentone, however, is subject to limitations due to direct effects on the heart muscle and prolonged recovery from anaesthesia or prolonged time to recovery of clinical responsiveness after infusion for cerebral protection.

The present inventors have found a method for the efficient large-scale synthesis of both S- and R-thiopentone. Further, via pharmacological and pharmacokinetic studies of enantiopure thiopentone, the present inventors have surprisingly found that R-thiopentone has a pharmacological advantage over the traditional clinically used racemic thiopentone. More specifically,

the present inventors have found that R-thiopentone when used as an intravenously injectable anaesthetic agent has faster clearance from the body and is associated with relatively less depressant effects on the brain and heart muscle than either the racemate or S-thiopentone.

### Summary of the Invention

In a first aspect, the present invention is directed to a process of preparing an enantiomer of thiopentone which includes the following steps:

(a) providing an R- or S-citronellol according to the formula (I)

10

5

where Z is H or a protecting group

15

(b) oxidative-cleavage of the double bond of compound (I) to provide the aldehyde (II)

20

where Z is H or a protecting group

25

(c) reduction of the aldehyde and where Z is a protecting group, deprotection of the hydroxy group of compound (II) to provide the alcohol (III)

(d) oxidisation of the alcohol (III) to the acid (IV) followed by esterification to give the ester (V)

where R=an alkyl group

10

5

(e) condensation of the ester (V) with dialkyl oxalate under basic conditions to give compound (VI)

15

20

where R and R'=alkyl groups

(f) decarbonylation of compound (VI) to give malonate (VII) followed by ethylation to give compound (VIII)

10

15

20

where R and R'=alkyl groups

(g) condensation of compound (VIII) with thiourea to give R- or S-enantiomer of thiopentone (IX)

The steps for preparing R- or S-thiopentone according to the first aspect of the invention are outlined in Figure 1.

Protected R- or S-citronellol (I) may be formed by converting R- or S-citronellol to the acetate or a similar carboxylic acid ester derivative by reaction with acetic acid or an acetic acid derivative such as acetic anhydride or with an alkylcarboxylic acid or alkylcarboxylic acid derivative in the presence of an acidic or basic reagent. For example, one of the following methods may be used:

- (i) reaction of R- or S-citronellol with acetic acid or alkylcarboxylic acid in the presence of strong acid catalyst such as hydrochloric acid, sulfuric acid, p-toluenesulfonic acid, boron trifluoride or zinc chloride
- (ii) reaction of R- or S-citronellol with acetic anhydride or alkylcarboxylic acid anhydride in the presence of reagents such as pyridine or zinc chloride or

10

15

20

25

30

35

(iii) reaction of R- or S-citronellol with acetyl chloride or alkylcarboxylic acid chloride alone or in the presence of bases such as pyridine, triethylamine, or finely powdered sodium bicarbonate.

Protected R- or S-citronellol (I) may also be prepared by reaction of the R- or S-citronellyl bromide with acetic acid or an alkali metal or alkaline earth metal salt of acetic acid.

Preferably, the oxidative-cleavage step (step b) is carried out using one of the following methods:

- (i) reaction of compound (I) in methanol at -78°C with ozone followed by treatment with dimethyl sulfide or zinc/acetic acid (ozonolysis);
- (ii) reaction of compound (I) in aqueous t-butanol, pyridine or dioxane with sodium periodate and a catalytic amount of potassium permanganate (Lemieux-Rudloff oxidation);
- (iii) reaction of compound (I) in aqueous dioxane or 80% aqueous acetic acid with sodium periodate and a catalytic amount of osmium tetroxide (Lemieux-Johnson oxidation); or
- (iv) reaction of compound (I) in aqueous acetone with sodium periodate and a catalytic amount of ruthenium tetroxide (Pappo-Becker oxidation).

Preferably, the reduction/deprotection step (step c) is carried out using one of the following methods:

- (i) reaction of compound (II) in dioxane with hydrazine hydrate followed by heating, cooling and addition of potassium hydroxide and further heating (Wolff-Kishner reduction);
- (ii) reaction of compound (II) in dioxane with <u>p</u>-toluenesulfonyl hydrazine to give the tosylhydrazone followed by sodium borohydride reduction and base hydrolysis;
- (iii) reaction of compound (II) in aqueous dioxane with hydrazine dihydrochloride followed by addition of hydrazine hydrate, heating, cooling and addition of potassium hydroxide and further heating.

If step (iii) is used for the reduction then it is not necessary to first protect the hydroxy group of the citronellol starting material.

Preferably, the oxidation step (step d) is carried out by treating the alcohol (III) with aqueous potassium permanganate or chromic acid in aqueous sulfuric acid. Preferably, the esterification step (step d) is carried out by treating the acid (IV) with an alcohol such as methanol or ethanol, and

10

15

25

35

an acid catalyst. The acid catalyst may be selected from the group consisting of sulfuric acid, p-toluenesulfonic acid, boron trifluoride and zinc chloride.

Preferably, the condensation reaction step (step e) is carried out by treating the ester (V) with a base such as sodium ethoxide or sodium hydride in ethanol and dialkyl oxalate followed by treatment with aqueous acid. Preferably, diethyl oxalate is used.

Preferably, the decarbonylation step (step f) is carried out by heating compound (VI).

Preferably, the ethylation reaction in step (f) is carried out with a base such as sodium ethoxide or sodium hydride/ethanol, in ethanol, DMF or DMSO followed by the addition of an alkyl halide such as ethyl bromide or ethyl iodide.

Preferably the condensation reaction of compound (VIII) with thiourea in step (g) is carried out in sodium ethoxide or sodium hydride in either ethanol or DMSO with heating.

More preferably, the process of preparing R- and S-thiopentone includes the following steps:

- (a) reacting R- or S-citronellol with acetic anhydride in pyridine to provide compound (I);
- 20 (b) treating compound (I) in methanol with ozone followed by treatment with dimethyl sulfide (DMS) to provide aldehyde (II).
  - (c) treating aldehyde (II) with hydrazine hydrate followed by treatment with potassium hydroxide to provide the alcohol (III);
  - (d) treating the alcohol (III) with potassium permanganate to form the acid (IV) followed by treatment of the acid (IV) with ethanol and sulfuric acid to give ester (V);
    - (e) treatment of ester (V) with sodium hydride/ethanol in diethyl ether and diethyl oxalate followed by treatment with aqueous acid to give compound (VI);
- 30 (f) heating compound (VI) to provide the malonate (VII). Treatment of the malonate (VII) with sodium hydride in DMF followed by treatment with ethyl iodide to give compound (VIII);
  - (g) condensation of compound (VIII) with thiourea in sodium hydride/ethanol to give R- or S-thiopentone (IX).

In a second aspect, the present invention is directed to a process of preparing the R- and S- enantiomers of thiopentone, wherein the alcohol (III)

10

15

20

30

35

according to the first aspect of the invention is alternatively formed by catalytic asymmetric hydrogenation of the allylic alcohol (X). Preferably, the asymmetric hydrogenation is carried out using a catalytic amount of a chiral transition metal complex, such as Ru-(S)-BINAP or Ru-(R)-BINAP, to lead to the formation of R- or S-thiopentone. The allylic alcohol (X) may be formed by:

- (i) reaction of 2-pentanone with Wittig reagent prepared from ethyl bromoacetate and triethyl phosphite to give ethyl 3-methylhex-2E-enoate; followed by
- (ii) treatment of ethyl-3-methylhex-2E-enoate with a reducing agent such as lithium aluminium hydride to give E-3-methylhex-2-en-1-ol (X).

A preferred embodiment of the invention according to the second aspect of the invention is outlined in Figure 2.

In a third aspect, the present invention is directed to a process of preparing the R- and S- enantioners of thiopentone, wherein the acid (IV) according to the first aspect of the invention is alternatively formed by asymmetric hydrogenation of the acrylic acid (XI). Preferably, the asymmetric hydrogenation is carried out using a catalytic amount of a chiral transition metal complex, such as Ru-(S)-BINAP or Ru-(R)-BINAP, to lead to the formation of R- or S-thiopentone. The acrylic acid (XI) may be formed by:

- (i) reaction of 2-pentanone with Wittig reagent prepared from ethyl bromoacetate and triethyl phosphite to give ethyl 3-methylhex-2E-enoate; followed by
- 25 (ii) hydrolysis of ethyl 3-methylhex-2E-enoate to give E-3-methylhex-2-enoic acid (XI).

A preferred embodiment of the invention according to the third aspect of the invention is outlined in Figure 3.

In a fourth aspect, the present invention is directed to a process of preparing the R- and S- enantiomers of thiopentone, wherein the diethylmalonate (VII) according to the first aspect of the invention is alternatively formed by asymmetric hydrogenation of the vinylidene dicarboxylate (XII). The enantioselectivity of the reduction may be modified by full or partial hydrolysis of the alkyl carboxylate group. Preferably, the asymmetric hydrogenation is carried out using a catalytic amount of a chiral transition metal complex, such as Ru-(S)-BINAP or Ru-(R)-BINAP, to lead to

10

15

20

25

30

35

the formation of R-thiopentone. The vinylidene dicarboxylate (XII) may be prepared by:

- (i) condensation of 2-pentanone with dialkyl malonate, for example diethyl malonate, using piperidine and acetic acid as a catalyst with the azeotropic removal of water; or
- (ii) bromination of racemic dialkyl 2-(2-pentyl)malonate, for example diethyl 2-(2-pentyl)malonate, to give diethyl 2-bromo-2-(2-pentyl)malonate followed by dehydrobromination with, for example, sodium ethoxide.

A preferred embodiment of the invention according to the fourth aspect of the invention is outlined in Figure 4.

In a fifth aspect, the present invention is directed to a process of preparing the R- and S- enantiomers of thiopentone, wherein the dialkyl 2-ethyl-2-(2-R-pentyl)malonate (VIII) according to the first aspect of the invention is alternatively formed by asymmetric hydrogenation of dialkyl 2-ethyl-2-(pent-2-en-2-yl)malonate (XIII). Preferably, the asymmetric hydrogenation is carried out using a catalytic amount of a chiral transition metal complex such as Ru-(S)-BINAP or Ru-(R)-BINAP to give R- or S-thiopentone. The enantioselectivity of the reduction may be modified by full or partial hydrolysis of the alkyl carboxylated group. Dialkyl 2-ethyl-2-(pent-2-en-2-yl)malonate (XIII) may be prepared as follows:

- (i) reduction of pent-3-en-2-one with a reagent such as sodium borohydride to give pent-3-en-2-ol followed by reaction with phosphorous tribromide to give 2-bromopent-3-ene; and
- (ii) reaction of 2 bromopent-3-ene with the sodium salt of dialkyl 2-ethyl malonate gives dialkyl 2-ethyl-2-(pent-3-en-2-yl)malonate; followed by (iii) rearrangement of the double bond under strong basic conditions such as potassium butoxide/t-butanol to give the more thermodynamically stable product, dialkyl 2-ethyl-2-(pent-2-en-2-yl)malonate (XIII).

A preferred embodiment of the invention according to the fifth aspect of the invention is outlined in Figure 5.

In a sixth aspect, the present invention is directed to a process of preparing the R- and S- enantiomers of thiopentone, wherein the dialkyl 2-ethyl-2-(2-R-pentyl)malonate (VIII) according to the first aspect of the invention is alternatively formed by asymmetric hydrogenation of diethyl 2-ethyl-2-(pent-1-en-2-yl)malonate (XIV). Preferably, the asymmetric hydrogenation is carried out with catalytic amounts of a chiral transition

10

15

20

25

30

35

metal complex, such as Ru-(S)-BINAP or Ru-(R)-BINAP, to lead to the formation of R-thiopentone. Dialkyl 2-ethyl-2-(pent-1-en-2-yl)malonate (XIV) may be prepared as follows:

- (i) epoxidation of 1 pentene to give 1,2-epoxypentane followed by reaction with hydrogen bromide to give 2-bromopentan-1-ol and treatment with acetic anhydride to give 2-bromopentyl acetate; and
- (ii) reaction of 2-bromopentyl acetate with the sodium salt of dialkyl 2-ethylmalonate to give dialkyl 2-ethyl-2-(1-acetoxypentan-2-yl)malonate followed by treatment with a strong organic base such as DBU to give dialkyl 2-ethyl-2-(pent-1-en-2-yl)malonate (XIV).

A preferred embodiment of the invention according to the sixth aspect of the invention is outlined in Figure 6.

In a seventh aspect, the present invention is directed to an improved intravenous injectable anaesthetic agent including R-thiopentone and/or its alkali metal or alkaline earth metal salt together with a pharmaceutically acceptable carrier. Preferably, the salt is a sodium salt.

Preferably, the R-thiopentone is obtained according to the first aspect of the invention. The thiopentone is preferably in a concentration range of 1.0 mg/mL to 100 mg/mL. More preferably, the concentration of R-thiopentone is 25 mg/mL.

The pharmaceutically acceptable carrier may be selected from one or more of the group consisting of water and basic solubilizing agent.

Preferably, the basic solubilizing agent is sodium hydroxide, sodium bicarbonate and/or sodium carbonate. More preferably, the basic solubilizing agent is sodium carbonate.

In an eighth aspect, the present invention is directed to a method of anaesthetising a patient including the steps of administering to said patient an effective amount of R-thiopentone.

In a ninth aspect, the present invention is directed to a method of treating a patient with intracranial hypertension, abnormally increased or excessive cerebral blood flow and/or oxidative metabolism including the steps of administering to said patient an effective amount of R-thiopentone.

Preferably, the R- thiopentone is contained in an anaesthetic agent described in the seventh aspect of the invention.

R-thiopentone is more rapidly eliminated from the body than racemicand S-thiopentone. The present inventors have unexpectedly found that R- WO 00/24358 PCT/AU99/00919

10

thiopentone has relatively less depressant effects on the brain and heart muscle when compared with racemic- and S-thiopentone. Due to these characteristics, R-thiopentone has been found to be a more suitable anaesthetic agent than racemic or S-thiopentone and is particularly useful when used in the treatment of acute neurological and neurosurgical emergencies including closed head injury, refractory status epilepticus due to its ability to reduce intracranial pressure, cerebral blood flow and oxidative metabolism.

5

10

15

20

25

30

35

A higher clearance from the body is demonstrated by the relatively lower concentrations of R-thiopentone in plasma over that of S-thiopentone and racemically administered thiopentone.

A relatively more favourable distribution into the central nervous system of R-thiopentone is demonstrated by its higher distribution coefficients (between tissue and plasma) compared to racemic or S-thiopentone.

The lower effect of R-thiopentone on the heart is exhibited by a lower relative concentration of R-thiopentone compared to that for both the S- and racemic-thiopentone in the heart compared to the brain.

By examining the enantioselectivity of thiopentone clearance and distribution into the CNS of rats, the present inventors found that plasma and CNS tissue concentrations for S-thiopentone were approximately 10 -20% higher than those of R-thiopentone, corresponding to a higher clearance of R-thiopentone from the body. Further, it was found that halothane reduced the uptake of R-thiopentone into brain tissue enantioselectively.

Thiopentone is known to cause depression of the force of contractility of the heart (negative inotropy). The effects are due to both local effects on the heart as well as effects on the central nervous system control of the heart and other reflex mechanisms affecting heart performance. By measuring myocardial contractility, the present inventors have surprisingly found that R-thiopentone has less effect on the heart than S-thiopentone.

The present inventors have established that the qualitative nature of electroencepholagram (EEG) changes are the same for RS-thiopentone, R- and S-thiopentone. Surprisingly, the present inventors have found that although qualitatively similar in effects, significant quantitative differences exist between RS-thiopentone and its enantiomers in the heart and CNS tissue. It has been found that the relative distribution into the heart compared to the

10

15

20

25

30

35

brain was twice as high for S-thiopentone than for R-thiopentone. Further, the therapeutic index (ratio of lethal to anaesthetic dose) of R-thiopentone was considerably more favourable than either RS-thiopentone or S-thiopentone. This would seem to derive from a relatively greater distribution of R-thiopentone into CNS tissues and relatively less into the heart but wherein much larger doses of R- compared to S-thiopentone can be tolerated.

Studies investigating the effect of racemic thiopentone on the CNS activity using electroencephalogram (EEG) as a continuous measure of drug effect is known to have a biphasic activation-depression concentration effect relationship in both rat and humans. In order to determine whether the biphasic effect of RS-thiopentone on CNS activity resulted from a differential rate uptake of the enantiomers into the CNS, the mass balance of influx and efflux of thiopentone enantiomers from a sheep brain was studied. The present inventors surprisingly found that there was no significant difference in brain influx or efflux between the enantiomers suggesting that the biphasic effect was not due to differences between enantiomers in the rate of blood-brain equilibration. Both thiopentone enantiomers produced biphasic CNS effects consisting of initial EEG activation followed by depression and was found to be essentially the same as that for RSthiopentone. Quantitative differences were, however, observed with RSproducing a greater EEG depression than the depression produced by R- but less than that produced by S-thiopentone.

Further, by carrying out microdialysis studies, the present inventors have found that although the rate of equilibration of thiopentone between plasma and brain extracellular fluid was slow, the differences in the potency between the thiopentone enantiomers cannot be ascribed to differences in their rates of equilibration across the blood-brain barrier.

In order that the present invention be more clearly understood, preferred forms will be described with reference to the following examples and figures.

### Brief Description of the Drawings

Figure 1 outlines the process for the synthesis of R- and S-thiopentone.

Figure 2 outlines a synthesis of R-3-methylhexanol.

Figure 3 outlines a synthesis of R-3-methylhexanoic acid.

Figure 4 outlines a synthesis of diethyl 2-(2R-pentyl)malonate.

Figure 5 outlines a synthesis of diethyl 2-ethyl-2-(2R-pentyl)malonate.

10

15

20

25

30

35

Figure 6 outlines an alternate synthesis of diethyl 2-ethyl-2-(2R-pentyl)malonate.

Figure 7 shows the effect on the left ventricular pressure  $(dP/dt_{max})$  versus time for a range of doses of thiopentone. This shows the effects of thiopentone and its enantiomers on myocardial contractility.

### Modes for Carrying out the Invention

The following examples illustrate the preparation of S-thiopentone in accordance with the first aspect of the invention and experimental details for studies of thiopentone and its enantiomers to support the second to fourth aspects of the invention.

The starting material S-citronellol is commercially available as are all other materials used in the process according to the present invention.

#### **Preparation of S-thiopentone:**

### Preparation of S-citronellol acetate

S-Citronellol (5 g, Merck Art. 818378) was mixed with acetic anhydride (10mL) and pyridine (5 mL) and the homogeneous mixture left at room temperature for 18 hours. The reaction products were washed with ice-cold water and extracted with petroleum spirit (bp 60-80°C). The petroleum extract was washed with 1 M HCl in 20% aqueous NaCl, washed 3 times with 20% aqueous NaCl, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give a colourless liquid (5.9 g) identified as S-citronellol acetate. <sup>1</sup>H-NMR spectrum (solvent CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz,  $\delta$  (ppm)) Abbreviations are: s, singlet; d, doublet; t, triplet; m, multiplet; b, broad.  $\delta$  0.91 (3H, d, J = 6.5 Hz, 3-Me), 1.1-1.7 (5H, m, H-2, H-3, H-4), 1.60 (3H, s, 7-Me), 1.68 (3H, s, 7-Me), 1.98 (2H, m, H-5), 2.04 (3H, s, MeCO), 4.09 (2H, m, H-1), 5.10 (1H, m, H-6); <sup>13</sup>C-NMR spectrum (solvent CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz,  $\delta$ (ppm))  $\delta$  17.68 (MeCO), 19.44 (7,Me), 21.07 (3-Me), 22.21 (C-5), 25.41 (C-8), 25.74 (C-3), 29.50 (C-2), 35.45 (C-4), 63.06 (C-1), 124.59 (C-6), 131.35 (C-7), 171.24 (CO).

#### Preparation of S-6-acetoxy-4-methylhexanal

S-Citronellol acetate (5.9 g) was dissolved in methanol (40 mL) and cooled to approximately -78°C using a dry-ice/acetone cooling bath then ozone in a stream oxygen gas from an ozone generator was bubbled through the stirred solution for 1 hour 15 minutes. After a further 1 hour dimethyl sulfide (4.5 mL) was added to the solution which kept at approximately -78°C for another 2 hours then at 0°C with an ice-bath for 2 hours and at room

10

15

20

25

30

35

temperature for 18 hours. The methanol was removed by evaporation under reduced pressure and the residue partitioned between ethyl acetate and 20% aqueous NaCl. The ethyl acetate extract was washed 3 times with 20% aqueous NaCl, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give a colourless liquid (5 g) identified as S-6-acetoxy-4-methylhexanal.  $^1$ H-NMR spectrum (solvent CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz,  $\delta$ (ppm))  $\delta$  0.91 (3H, d, J = 6.6 Hz, 4-Me), 1.5-1.7 (5H, m, H-3, H-4, H-5), 2.02 (3H, s, MeCO), 2.42 (2H, m, H-2), 4,09 (2H, m, H-6), 9.76 (1H, s, H-1).

### Preparation of S-3-methylhexanol

S-6-Acetoxy-4-methylhexanal (5 g) was mixed with ethylene glycol (16 mL) and hydrazine hydrate (12 mL) and the solution stirred and heated at 110°C for 1 hour, cooled with an ice-bath and potassium hydroxide pellets (5 g) added. The solution was heated to reflux at 150-200°C and distillate collected with a stillhead temperature of 110-150°C. The distillate was partitioned between water and petroleum spirit (bp 60-80°C). The petroleum extract was washed with 1M HCl, washed 10 times with water, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give a colourless liquid (2.4 g) identified as S-3-methylhexanol. <sup>1</sup>H-NMR spectrum (solvent CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz,  $\delta$  (ppm))  $\delta$  0.89 (3H, d, J = 6.6 Hz 3-Me), 0.89 (3H, t, J = 7.1 Hz, 1.13 (1H, m, H-3), 1.25-1.45 (4H, m, H-4, H-5), 1.60 (1H, bs, OH), 1.60 (2H, M, H-2), 3.68 (2H, m, H-1); <sup>13</sup>C-NMR spectrum (solvent CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz,  $\delta$  (ppm))  $\delta$  14.36 (C-6), 19.62 (3-Me), 20.07 (C-5), 29.27 (C-3), 39.47 (C-4), 40.00 (C-2), 61.28 (C-1).

## Preparation of S-3-methylhexanoic acid

S-3-Methylhexanol (10 g) was mixed with water (100 mL), potassium permanganate (29 g) and acetic acid (1 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 48 hours. Methanol (10 mL) was added and the mixture stirred until there was no purple colour in the solution due to excess potassium permanganate. The black solid was removed by filtration through No. 1 filter paper and the filtrate was extracted with petroleum spirit (bp 60-80°C). The aqueous phase was acidified with sulfuric acid (10 mL, 60%) and extracted twice with ethyl acetate. The ethyl acetate extract was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give a colourless liquid (9.67 g) identified as S-3-methylhexanoic acid.  $^1$ H-NMR spectrum (solvent CDCl<sub>3</sub>), 300 MHz,  $\delta$ (ppm))  $\delta$  0.89 (3H, t, J = 7.0 Hz, H-6), 0.96 (3H, d, J = 6.6 Hz, 3-Me), 1.15-1.40 (4H, m, H-4, H-5), 1.97 (1H, m, H-3),

10

15

20

25

30

35

2.15 (1H, dd, J = 14.9, 8.0 Hz, H-2), 2.35 (1H, dd, J = 14.9, 6.0 Hz, H-2'), 10.3 (1H, bs, COOH);  $^{13}$ C-NMR spectrum (solvent CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz,  $\delta$  (ppm))  $\delta$  14.16 (C-6), 19.67 (3-Me), 20.03 (C-5), 29.93 (C-3), 38.93 (C-4), 41.66 (C-2), 180.0 (C-1).

### Preparation of (-) ethyl 3S-methylhexanoate

S-3-Methylhexanoic acid (22.87 g) was dissolved in ethanol (180 mL), sulfuric acid (9.6 mL) added and the mixture stirred at room temperature for 36 hours. Petroleum spirit (bp 60 - 80°C) (400 mL) and water (600 mL) was mixed with the reaction mixture. The petroleum spirit soluble fraction was separated, washed with water (200 mL), dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give a colourless liquid (24.9 g) identified as (-) ethyl 3S-methylhexanoate.  $^1$ H-NMR spectrum (solvent CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz,  $\delta$  (ppm))  $\delta$  0.89 (3H, t, J = 7.0 Hz, H-6), 0.93 (3H, d, J = 6.6 Hz, 3-Me), 1.15-1.40 (4H, m, H-4, H-5), 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz, Et), 1.97 (1H, m, H-3), 2.10 (1H, dd, J = 14.4, 8.1 Hz, H-2), 2.35 (1H, dd, J = 14.4, 5.9 Hz, H-2'), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz, Et);  $^{13}$ C-NMR spectrum (solvent CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz,  $\delta$  (ppm)),  $\delta$  14.16 (Et), 14.27 (C-6), 19.66 (3-Me), 20.01 (C-5), 30.11 (C-3), 39.00 (C-4), 41.93 (C-2), 60.04 (Et), 173.34 (C-1).

## Preparation of ethyl 2-ethoxalyl-3S-methylhexanoate

Sodium hydride (7.2 g, 60% in oil) was mixed with anhydrous diethyl ether (150 mL) and absolute ethanol (10 mL) added under an atmosphere of nitrogen. After reaction of sodium hydride with ethanol was complete, as indicated by cessation of hydrogen bubble formation, (-) ethyl 3Smethylhexanoate (10.39 g) and diethyl oxalate (15 mL) was added. The mixture was stirred under nitrogen for 2 hours and then the apparatus was set up for vacuum distillation. At a pressure of approximately 30 mm of Hg, diethyl ether was removed by distillation at approximately 25°C. The pot temperature was raised from 25°C to 80°C at 20°C/hour. Acetic acid (25 mL) was added with stirring and after 10 minutes, ice-cold water (100 mL) was added and the mixture extracted 3 times with petroleum spirit (bp 60-80°C) (3 x 200 mL). The petroleum spirit soluble fraction was separated, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give a colourless liquid (10.24 g after subtracting the calculated oil content of 2.88 g) identified as a mixture of diastereoisomers of ethyl 2-ethoxalyl-3Smethylhexanoate.  $^{1}$ H-NMR spectrum (solvent CDCl<sub>3</sub>, 300MHz,  $\delta$  (ppm))

10

15

20

25

30

35

 $\delta$  0.86 (3H, t, J = 7.0 Hz, H-6), 0.90 (3H, t, J = 7.0 Hz, H-6), 0.96 (3H, d, J = 6.8 Hz, 3-Me), 1.01 (3H, d, J = 6.8 Hz, 3-Me), 1.15-1.45 (8H, m, H-4, H-5), 1.25 (6H, t, J = 7.2 Hz, Et), 1.37 (6H, t, J = 7.2 Hz, Et), 2.35 (2H, m, H-3), 3.95 (1H, d, J = 5.1 Hz, H-2), 3.97 (1H, d, J = 6.0 Hz, H-2), 4.19 (4H, q, J = 7.2 Hz, Et), 4.32 (4H, q, J = 7.2 Hz, Et).

## Preparation of diethyl 2-(2S-pentyl)malonate

Ethyl 2-ethoxalyl-3S-methylhexanoate (55 g) was placed in a vacuum distillation apparatus with a reduced pressure of approximately 25 mm of Hg and the pot temperature was increased to 160°C. With the pot temperature slow rising to 165°C a distillation fraction was collected and identified as (-) ethyl 3S-methylhexanoate. With the pot temperature rising from 165°C to 200°C the main distillation fraction was collected as a colourless liquid (39.7 g) identified as diethyl 2-(2S-pentyl)malonate. <sup>1</sup>H-NMR spectrum (solvent CDCl<sub>3</sub>), 300 MHz,  $\delta$  (ppm))  $\delta$  0.89 (3H, t, J = 6.8 Hz, H-5'), 0.98 (3H, d, J = 6.8 Hz, H-1'), 1.15-1.45 (4H, m, H-3', H-4'), 1.27 (6H, t, J = 7.1 Hz, Et), 2.25 (1H, m, H-2'), 3.22 (1H, d, J = 8.1 Hz, H-2, 4.19 (4H, q, J = 7.1 Hz, Et); <sup>13</sup>C-NMR spectrum (solvent CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz,  $\delta$  (ppm))  $\delta$  14.11 (Et), 14.12 (Et), 14.13 (C-5'), 20.00 (C-1'), 20.04 (C-4'), 33.18 (C-2'), 36.60 (C-3'), 57.89 (C-2), 61.10 (Et), 61.15 (Et), 168.92 (CO), 169.08 (CO).

## Preparation of diethyl 2-ethyl-2-(2S-pentyl) malonate

Diethyl 2-(2S-pentyl)malonate (39.7 g) was added slowly to a stirred mixture of N,N-dimethylformamide (100 mL) and sodium hydride (60% in oil, 12 g) under an atmosphere of nitrogen at room temperature. Once hour later, iodoethane (30 mL) was added and after 5 minutes solid formed. The mixture was left standing under nitrogen for 18 hours then stirred while being cooled with an ice-bath. Acetic acid (50 mL) was stirred in then water (250 mL) added and the mixture extracted twice with light petroleum (bp 60-80°C) (2 x 300 mL). The light petroleum extract was washed with water, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give a colourless liquid (47 g) identified as ethyl 2-ethyl-2-(2S-pentyl)malonate. <sup>1</sup>H-NMR spectrum (solvent CDCl<sub>3</sub>), 300 MHz, δ (ppm)) δ 0.87 (3H, t, J = 6.8 Hz, H-5'), 0.90 (3H, t, J = 6.8 Hz, H-2"), 0.94 (3H, d, J = 6.9 Hz, H-1'), 1.20 (2H, m, H-4'), 1.27 (6H, t, J = 7.1 Hz, Et), 1.49 (2H, m, H-3'), 1.94 (2H, q, J = 6.8 Hz, H-1"), 2.06 (1H, m, H-2'), 4.19 (4H, q, J = 7.1 Hz, Et); <sup>13</sup>C-NMR spectrum (solvent CDCl<sub>3</sub>), 75.4 MHz, δ (ppm)) δ 9.3 (C-2"), 14.16 (2 x Et),

10

15

20

25

30

35

14.20 (C-5'), 15.01 (C-1'), 21.37 (C-4'), 26.89 (C-1"), 35.08 (C-2'), 36.60 (C-3'), 60.2 (2 x Et), 62.52 (C-2), 171.28 (CO), 171.47 (CO).

#### Preparation of S-thiopentone

To anhydrous ethanol (250 mL), kept at 0°C with an ice-bath and maintained under a nitrogen atmosphere, was added sodium hydride (60% in oil, 22 g). After reaction of sodium hydride with ethanol was complete, as indicated by cessation of hydrogen bubble formation, ethyl 2-ethyl-2-(2Spentyl)malonate (47.5 g ) and thiourea (27 g) was added and the mixture was heated to reflux under a nitrogen atmosphere for 40 hours. To the cooled reaction mixture was added light petroleum (bp 60-80°C) (200 mL) and water (300 mL). The aqueous phase was separated and washed twice with light petroleum. After the addition of concentrated HCl (75 mL), the aqueous phase (pH 2) was extracted with light petroleum/ethyl acetate (40:60) (500 mL). The light petroleum/ethyl acetate extract was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give a yellow powder (32.6 g). The solid was dissolved in dichloromethane, filtered through a bed of silica gel 60H (TLC grade, Merck Art.7736, bed 70 mm diameter x 30 mm) and recrystallised from a mixture of dichloromethane and light petroleum to give a pale yellow crystalline solid (23.7 g) identified as S-thiopentone. Melting point 152-152.5°C;  $[\alpha]_D^{20} = -12.0^\circ$  (2.2 g/100 mL, ethanol); <sup>1</sup>H-NMR spectrum (solvent CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz,  $\delta$  (ppm))  $\delta$  0.87 (3H, t, J = 7.4 Hz, H-2"), 0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz, H-5'), 1.05 (3H, d, J = 6.9 Hz, H-1'), 1.18 (2H, m, H-4'), 1.45(2H, m, H-3'), 2.13(2H, q, J = 7.4 Hz, H-1"), 2.15(1H, m, H-2'), 9.60(2H, m, H-2')bs, NH);  $^{13}$ C-NMR spectrum (solvent CDCl $_3$ , 75.4 MHz,  $\delta$  (ppm))  $\delta$  9.86 (C-2"), 13.96 (C-1'), 14.37 (C-5'), 20.74 (C-4'), 28.66 (C-1"), 33.92 (C-2'), 42.98 (C-3'), 61.28 (C-5), 170.32 (CO), 170.68 (CO), 176.22 (CS); Chemical ionisation mass spectrometry (CIMS, methane reagent gas) m/z [M + 41]<sup>+</sup>, 283(7), [M + 29]<sup>+</sup>,  $271(19), [M + 1]^+, 243 (100), 213 (5), 173 (9).$ 

All of the reactions carried out in the syntheses of the S-thiopentone enantiomer involved high yield preparation of intermediate liquid products which were readily isolated and purified by simple distillation. Relatively low volumes of solvents were required in the course of the syntheses and no purification by chromatography was necessary. The final product S-thiopentone was formed in high yield as a crystalline solid with no major by-products. The method is such that that the substance may be prepared on a

large to very large scale from the commercially available chiral starting material.

### Studies of thiopentone and its enantiomers:

5

10

15

20

25

30

35

1) Enantioselectivity of thiopentone distribution into CNS tissue: (From paper entitled: "Enantioselectivity of thiopentone distribution into central neural tissue of rats- an interaction with halothane")

Background: Thiopentone is a racemate consisting of R-thiopentone and S-thiopentone enantiomers in equimolar amounts; these are known from previous work to possess pharmacologic and pharmacokinetic differences. This study examined the enantioselectivity of thiopentone clearance and distribution into central neural tissue of rats.

Methods: Two groups of rats, initially conscious and restrained, and initially anesthetized with halothane were studied. Sequential steady state targets of 5, 10 and 20  $\mu$ g/ml rac-thiopentone were attained with a computer controlled infusion pump technique. Sequential arterial plasma and steady state samples of brain and spinal cord were assayed enantiospecifically for thiopentone.

Animals: Young adult male Wistar rats (330 to 415g) were housed in groups of four, maintained on a constant 12/12 hour light dark cycle at 23°C, and allowed free access to food and water. After surgery, the animals were housed individually. Experimental procedures were performed within 4 to 8 days of surgery, when body weight had returned to within 5% of baseline values.

Preparative Surgery: Chronic indwelling cannulae were implanted into the jugular vein and carotid artery to allow simultaneous i.v. drug infusion and arterial blood sampling. Rats were anesthetized with pentobarbitone and ketamine: an anesthetic induction dose of pentobarbitone (30 mg/kg in 1 ml 0.9% saline), was given i.p. 5 minutes prior to ketamine (45 mg/kg, i.p. in 1 ml 0.9% saline). Body temperature was maintained by a heating pad and monitored with a rectal probe. A 1 cm thoracic incision was made just lateral to the midline, and the jugular vein and carotid artery were exposed. Silastic laboratory tubing, respectively 0.025" ID x 0.047" OD and 0.020" ID x 0.037" OD, was then inserted 2.5 cm into the jugular vein and 2.0 cm into the common carotid artery. Both cannulae were tunnelled under the

10

15

20

25

30

35

skin and exteriorized above the neck, anterior to the shoulder blades. In order to maintain patency each cannula was filled with a solution of 6 g polyvinylpyrrolidone (molecular weight 40,000) in 5 ml 1000 i.u./ml sodium heparin. Post-operatively, rats were administered 0.9% saline (10 mL, s.c.) for hydration, amoxycillin trihydrate (85 mg/kg, i.m.) for antimicrobial cover, and buprenorphine (0.15 mg/kg, s.c.) for post-operative analgesia. A subsequent dose of amoxycillin (85 mg/kg, i.m.) was administered the following morning. Progressive bodyweights and fluid intake were recorded.

Restrained conscious rats: For one week prior to the experimental procedure the animals were acclimatised to being immobilised for progressively longer periods in acrylic rat restrainers. On the day of the procedure sampling and infusion lines were attached, the rat was placed in the restrainer, and the thiopentone infusion procedure was subsequently commenced.

Halothane anesthetized rats: Rats were placed in an induction chamber and anesthesia was induced with 5% halothane in oxygen at a flow rate of 1 l/min. Once induced, the head of the rat was rapidly placed in an anesthetic mask consisting of a 3 cm length of a 50 ml plastic syringe with an inlet for the gaseous anesthetic mixture and an outlet for the scavenger line. One end was sealed with masking tape, while a piece of latex rubber tubing was secured to the other end to form an airtight seal around the head of the rat.

A flow rate of 0.5 l/min containing 2.5% halothane was used while the rat was secured in the mask; the concentration of halothane was subsequently reduced to 1%. Infusion and sampling lines were then attached, the thiopentone infusion commenced at a target level of 5  $\mu$ g/mL, with the rat maintained on 1% halothane. The oxygen flow was maintained at 0.5 l/min; halothane was reduced to 0.5% when the infusion was increased to a target level of 10  $\mu$ g/mL, then ceased when increased to 20  $\mu$ g/ml.

Drug infusion procedure and blood sampling regimens: Studies were performed between 10.00 and 14.00 hours. Body temperature throughout the procedure was monitored with a rectal probe and maintained as close as possible to 37-38°C by a heating pad. At the commencement of each study, the previously implanted chronic indwelling venous and arterial cannulae were attached to 25 cm infusion and sampling lines made from relevant silastic laboratory tubing. Each animal was infused into the jugular vein

10

15

20

25

30

35

cannula with (racemic) thiopentone (sodium salt, 10 mg/ml in 0.9% saline containing 2 i.u./ml heparin). The infusions were performed with a Harvard Apparatus model 22 pump, controlled by Stanpump software on an IBM PS/2-50 computer, to maintain constant target plasma concentrations of thiopentone of 5, 10, and 20  $\mu$ g/ml sequentially. Target concentrations of 5 and 10 µg/ml were each maintained for 1 hour, while that of 20 µg/ml was maintained for 2 hours. The total dose delivered by the conclusion of the infusion was 84 mg/kg. The target drug concentration was reached rapidly using a "BET algorithm" and consists of the simultaneous sum of three components: a bolus to load the initial dilution volume to the required target concentration, a constant rate infusion to match the target concentration to clearance and an exponentially decreasing infusion matched to tissue saturation as described by Schwilden et al. The algorithm was implemented using previously described body weight normalised pharmacokinetic data for thiopentone in the intended population. The mamillary model parameters for thiopentone in the rat were:  $V_c = 0.122 \text{ L.Kg}^{-1}$ ,  $k_{10} = 0.1425 \text{ min}^{-1}$ ,  $k_{12} =$  $2.084 \text{ min}^{-1}$ ,  $k_{13} = 0.310 \text{ min}^{-1}$ ,  $k_{21} = 0.620 \text{ min}^{-1}$ ,  $k_{31} = 0.048 \text{ min}^{-1}$  as reported by Gustafsson et al.

Arterial blood samples, each 0.1 mL, were taken at 0 (pre-drug), then at 2, 5, 10, 20, 40, 60, 62, 65, 70, 80, 100, 120, 122, 125, 130, 140, 160, 180, 210, and 240 minutes after commencing the drug infusion. Each sample was replaced with 3 volumes 0.9% saline given as an initial flush of 0.2 ml 0.9% saline followed by 0.1 ml 10 i.u./ml heparin in 0 9% saline. At the conclusion of the infusion, rats were sacrificed by cervical dislocation; the brain and spinal cord were rapidly removed. Tissue samples of frontal cortex, striatum, hippocampus, brachial intumescence, and sacral intumescence were taken and these, along with 50 µl plasma aliquots, were stored frozen at -20°C, for not longer than 4 weeks, until analysis of thiopentone enantiomer concentrations. Significant thiopentone decomposition does not occur under these conditions.

Plasma binding analysis: Plasma binding of the thiopentone enantiomers was determined by equilibrium dialysis against phosphate buffer (0.067M, pH 7.4) of rat plasma adjusted to pH 7.4 and spiked with racthiopentone to concentrations of 20, 40 and 100  $\mu$ g/ml. Dialysis was performed at 37°C with gentle shaking for 8 hours in Plexiglas cells (2.5 cm

10

15

20

25

30

35

diameter, 2.5 ml volume) separated by cellulose dialysis membrane that had been previously prepared by heating to boiling twice in deionized water.

Thiopentone enantiomer assays: Liquid chromatographic separation of the enantiomers was performed on a chiral stationary phase (AGP 100 mm x 4 mm column, ChromTech, Sweden) with a Waters 600 MS system employing spectrophotometric detection with a Waters 991 Photodiode Array Detector. Concentrations of R- and S-thiopentone were determined by the following modifications of our previously reported procedure (Huang JL, Mather LE, Duke CC: High Performance liquid chromatographic determination of thiopentone enantiomers in sheep plasma. J Chromatogr 1995; 673:245-250). The non-therapeutic 5-ethyl-5-hexylbarbituric acid was used as an internal standard in place of the previously described phenylbutazone and the extraction was scaled to small samples. To a  $50\,\mu l$ plasma aliquot in a 1.5 ml Eppendorf tube was added internal standard (50  $\mu L$  , 50  $\mu g/mL)$  and phosphoric acid (10  $\mu L$  , 2 M). The sample was briefly mixed, ethyl acetate in hexane (1.1 mL, 5% v/v) was added, and the sample was vortex mixed (1 min). After centrifugation to separate the layers, the sample was frozen on dry ice (15 min), and the organic layer was decanted and evaporated to dryness in a rotary vacuum bench evaporator at 40°C. The residue was reconstituted in sodium phosphate (200  $\mu$ L, 10 mM) containing isopropanol (30% v/v); 10  $\mu$ l was injected onto the column. The mobile phase consisted of phosphate buffer (100 mM, pH: 6.3) in isopropanol (4.5%v/v). Detection was performed at 287 nm. Tissue samples were initially homogenised into 1 ml 100 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>. (to give 50-100 mg/mL) prior to the addition of the internal standard (50  $\mu L,\,50~\mu g/mL)$  and an initial extraction with hexane (1.0 mL) which was discarded. The sample was subsequently acidified by the addition of  $H_3PO_4$  (50  $\mu L$ , 2 M) and as described above.

Statistical analysis: Plasma and tissue drug concentrations, areas under the plasma drug curves (AUCs, linear trapezoid calculation) and fractional plasma binding were compared between enantiomers using Student's t-test for paired data. Enantiomeric bias was deemed if the ratio of the relevant parameter for S-thiopentone to that of R-thiopentone was significantly different from unity by Student's one-sample t-test. Multiple comparisons across drug concentrations in different regions were performed by two-factor analysis of variance controlling for factors of site and animal group. Comparisons between mean multiple values was made with post-hoc

35

Scheffe F-tests. This approach is particularly robust when enantiomers were concurrently measured in samples subject to the same physiological conditions. Comparison of relevant parameters between the halothane anesthetized and restrained groups was performed using Student's t-test. The tests were performed using Statistix® version 4 (Analytical Software, 5 Tallahassee, FL. USA) on a personal computer. Results: Clear demonstration of enantioselectivity was found in both groups. Concurrent total and unbound plasma concentrations of S-thiopentone were always approximately 10-20% higher than those of R-thiopentone, corresponding to a higher clearance of R-thiopentone. Similarly, 10 concentrations of S-thiopentone in frontal cortex, striatum, and hippocampus and brachial and lumbar spinal cord were always approximately 20% higher than those of R-thiopentone. The distribution coefficients for brachial and lumbar spinal cord were 2-fold greater than those for brain. However, the relative tissue: plasma distribution coefficients were approximately 7-10% 15 greater for R-thiopentone than S-thiopentone in both tissue types. Comparison of the two groups indicated that plasma concentrations were lower and tissue: plasma distribution coefficients of both enantiomers were approximately 20% lower in the halothane-anesthetized group with a slightly 20 greater effect on R-thiopentone distribution than on S-thiopentone. Conclusions: The present inventors concluded that the total body clearance of R-thiopentone was significantly greater than that of S-thiopentone, that halothane enantioselectively reduced the relative uptake of R-thiopentone into brain tissue, that tissue composition is important, in determining CNS tissue concentrations of thiopentone during prolonged infusions, and that 25 halothane by way of cardiovascular effects, along with a "solvent" effect, may "trap" thiopentone in the tissues.

2) Effects of thiopentone and its enantiomers on the heart: (Paper entitled: "Pilot study of the effects of thiopentone and its enantiomers on myocardial contractility")

Background: Thiopentone is known to cause depression of the force of contractility of the heart (negative inotropy). The effects are due to both local effects on the heart as well as local effects on the central nervous system control of the heart and other reflex mechanisms affecting heart performance. At the time of this study, it was not known whether the effects

10

15

20

25

30

35

of the thiopentone enantiomers and the racemate were equal as enantiomeric differences at the various sites of action could all contribute to the observed effect.

Methods: The effects of RS-thiopentone, R-thiopentone and S-thiopentone on myocardial contractility were determined in an adult female sheep that had previously been prepared with a left ventricular pressure transducer catheter and a catheter for drug injection with its tip in the left main coronary artery. The left ventricular pressure was measured and the maximum value of the first differential of the left ventricular pressure ( $dP/dt_{max}$ ) was calculated numerically and was used as an index of myocardial contractility. In this way, the local effects of the drugs on the myocardium could be observed without complications due to effects on the brain or other control mechanisms. Doses of (0, 7.5, 15, 30, 45, 60 and 75 milligrams) were scaled from fractions of those that might be injected intravenously doses by the coronary fraction of cardiac output (approximately 8%). The time course and the time integral (AUC) of the effect on  $dP/dt_{max}$  were both determined. Results: It was found that the values of dP/dt<sub>max</sub> decreased as doses were increased from 0 to 75 milligrams and to 0 again. In every case the effects of R-thiopentone were no greater than either RS-thiopentone or S-thiopentone at the same dose (See Figure 7) and were normally less.

3) Equilibration of thiopentone enantiomers across the blood-brain barrier (Paper entitled: Microdialysis study of the equilibrium of thiopentone enantiomers across the blood-brain barrier)

Background: Previous work has found that S-thiopentone is more potent than R-thiopentone. To ascertain whether an enantiomeric difference in the rate of equilibrium across the blood/brain barrier could contribute to this difference, the plasma and brain apparent extra-cellular fluid (aECF) thiopentone concentrations of rats having infusion of RS-thiopentone were measured.

#### Methods:

Overview: Two groups of animals were studied. In this first group the emphasis was placed upon determining enantioselectivity in the rate of attaining equilibrium across the blood-brain barrier by comparing serial concentrations of thiopentone enantiomers in plasma and brain microdialysate. In the second group the emphasis was placed upon

10

15

20

25

30

35

measuring total and unbound plasma thiopentone enantiomer concentrations as well as muscle and fat concentrations as these are generally believed to be important sites of redistribution of thiopentone related to its duration of action. The studies were approved by the institutional Animal Care and Ethics Committee.

Two groups of rats underwent computer-controlled IV infusion with RS-thiopentone to a total enantiomer plasma concentration of 40 mg/L for 20 min (total dose 54.5 mg/kg). One group had serial sampling for 60 minutes of arterial blood and brain aECF from microdialysis probes placed in either striatum or hippocampus. The other group were sacrificed at 20, 40 and 60 minutes to determine the thiopentone enantiomer concentrations in plasma, plasma dialysate, CNS tissues, muscle and fat. Thiopentone enantiomer concentrations were determined by CSP - HPLC.

Animals and techniques: Young adult male Wistar rats (350-400 g) were housed in groups of four, maintained on a constant 12/12 hour light dark cycle at 23°C, and allowed free access to food and water. After surgery the animals were housed individually. Experimental procedures were performed within 3 to 5 days of surgery, when body weight had returned to within 5% of baseline values.

Chronic indwelling cannulae were implanted into the jugular vein and carotid artery to allow simultaneous venous infusion and arterial sampling. For this surgery, the animals were anaesthetized with pentobarbitone (30 mg/kg, ip, in 1 mL 0.9% saline) given 5 minutes prior to ketamine (45 mg/kg. ip, in 1 mL 0.9% saline) and body temperature was maintained with a heating pad monitored with a rectal probe. The jugular vein and carotid artery were exposed through a 1 cm incision just lateral to the midline. Silastic laboratory tubing (respectively, 0.025 in ID x 0.047 in OD, and 0.020 in ID x 0.037 in OD, Dow Corning) was inserted then fixed 2.5 cm into the vein and 2.0 cm into the artery. The cannulae were tunnelled under the skin. externalized above the neck anterior to the scapulae and filled with a solution of 6 g polyvinylpyrrolidone (MW 40,000, Sigma Chemical Co) dissolved in sodium heparin (5 mL 1000 U/mL) to maintain patency. At the completion of surgery the animals were administered amoxycil in (85 mg/kg. im), buprenorphine (0.15 mg/kg, sc) and given 0.9% saline (10 mL, sc) as fluid replacement. A subsequent dose of amoxycillin (85 mg/kg, im) was

WO 00/24358 PCT/AU99/00919

administered the following morning. Post-operative body weights and fluid intake were monitored.

Microdialysis study: Microdialysis probes (CMA12 with a 3 mm dialysis membrane) were perfused with Ringer's solution (140 mM NaCl, 4 mM KCl, & 2.5 mM CaCl<sub>2</sub>) delivered from a microsyringe (2.5 mL CMA) by a microinjection pump (CMA/100). The microdialysis probe was connected to the microsyringe and to the fraction collector used to collect the microdialysate samples by FEP tubing. The fraction collector (CMA/170) was controlled by a personal computer. Prior to each study the performance of the probe was assessed by examining volume delivery and recovery in vitro from a solution of sodium thiopentone (100  $\mu$ g/mL in Ringer's solution) at a flow rate of 10  $\mu$ l/min. Probes performing satisfactorily were reused. After the estimation of recovery, the probe was allowed a minimum of 2 h washout time before the commencement of a study.

Animal preparation: Animals, at the commencement of each microdialysis study, were placed in an induction chamber and anesthesia was induced with 5% halothane in oxygen delivered at 1 l/min. Once induced, the flow rate was reduced to 0.5 l/min and the rat was mounted in a stereotaxic frame (Kopf model 900). An anesthetic mask, consisting of a 3 cm length of a 50 mL syringe with an inlet for the gaseous anesthetic mixture and an outlet for the scavenger line, was fitted around the rat's head and the nose bar of the stereotaxic frame: latex rubber tubing at each end of the mask ensured an air-tight seal. The halothane concentration was reduced to 2.5% while the mask was fitted, and to 2.0% until implantation of the microdialysis probe was completed. Body temperature was maintained with a heating pad monitored with a rectal probe. A 30 cm infusion line and a 25 cm sampling line were attached to the chronic indwelling venous and arterial lines, respectively.

A midline incision was made to expose the skull, and co-ordinates for the corpus striatum (A/P: +0.4 mm, L: 3.0 mm, D/V: -6.6 mm) and hippocampus (A/P:-5.2 mm, L: 5.0 mm, D/V: -6.0 mm) were measured from bregma. A circular region of the skull was removed with a dental drill to the expose the brain surface, and the dura was gently removed using the tip of 23G needle. The dorsal/ventral coordinate was taken from the surface of the brain, the probe was gradually lowered into position, and the halothane was reduced to 1.0%. The probe was allowed to settle for 30 minutes, during

10

15

20

25

30

35

which time the blood brain barrier was considered to have restabilized. The halothane was subsequently turned off until the rat showed signs of arousal prior to the commencement of the thiopentone infusion. Oxygen flow was maintained at 0.5 1/min for the duration of the study procedure.

Drug infusion and sampling regimens: RS-thiopentone sodium (10 mg/mL, Pentothal, Abbott Australasia Pty. Ltd, in deionized water containing 2 U/mL heparin) was infused into the indwelling jugular vein cannula. The infusion (by Harvard Apparatus 22 Pump controlled by Stanpump software, run on a personal computer) was delivered to provide a constant target thiopentone plasma concentration in of 40  $\mu g/mL$  for 20 minutes (total dose 54.5 mg/kg). Sampling was performed during and for 40 minutes after the infusion. Microdialysate sampling was commenced immediately after the infusion began at a perfusion rate of 5 µl/min. Blood samples (0.1 mL) were collected into tubes (1.5 mL Eppendorf, containing 5  $\mu$ L 1000 U/mL sodium heparin) at 0, 1, 2, 5, 10, 20, 21, 22, 25, 30, 40, and 60 minutes: each sample was replaced with 3 volumes of 0.9% saline. Plasma was separated by centrifugation (7000 rpm, 2 minutes), and aliquots (50 µL) were stored frozen (-20°C, for not longer than 4 weeks) until analysis. Microdialysate samples were collected over 5 minute intervals for 60 minutes into sample vials (250  $\mu L$ , polypropylene) containing internal standard (50  $\mu L$ , 2  $\mu g/mL$  in Ringer's solution) and assayed for thiopentone enantiomers immediately after completion of the study.

Microdialysis probe calibration: The microdialysate concentration of thiopentone was corrected for recovery using a technique where the loss of drug across the probe was used as an estimate of recover. However, although the recovery of an ideal solute across a probe membrane into the perfusate is equivalent to the loss of the solute across the probe membrane from the perfusate, directional dependence of diffusion may occur with real solutes due to an interaction with the membrane. In this instance recovery will no longer be equivalent to loss. The ratio of recovery to loss in vitro for a solution of RS-thiopentone sodium (100  $\mu$ g/mL in Ringer's solution) at a flow rate of 5  $\mu$ l/min was found to be 0.64. The loss of thiopentone across the probe was estimated at the conclusion of microdialysis sampling. A 100  $\mu$ g/mL solution of RS-thiopentone sodium was infused through the probe at a flow rate of 5  $\mu$ l/min. The probe was allowed to equilibrate with the surrounding tissue for 20 minutes prior to collection of a microdialysate

10

15

20

25

30

35

sample over a 10 minute interval. Microdialysate concentrations were corrected for recovery by equation (i) and referred to as apparent extracellular fluid (aECF) concentrations.

aECF concentration = microdialysate concentration / loss\*0.64 (i)

The lag time for the microdialysis system was determined separately. A microdialysis probe was perfused from a reservoir of Ringer's solution at a flow rate of 5  $\mu$ l/min. After 30 seconds the probe was placed in a solution of RS-thiopentone sodium (500  $\mu$ g/mL in Ringer's solution) for 3 minutes then returned to the reservoir of Ringer's solution. Microdialysate fractions were collected into sampling vials (250  $\mu$ L, polypropylene, containing 50  $\mu$ L. Ringer's solution) over 30 second intervals for 10 minutes. At the conclusion of each study the brain was removed and placed in a formalin solution (10% in 0.9% saline) for a period of 2-3 days. The brain was subsequently sliced with a scalpel blade, through the coronal plain, to expose the cannula tract then examined with a hand lens. Comparison with photographic plates in the atlas of Paxinos and Watson (1986) was used to determine whether the cannula was correctly placed in the striatum or hippocampus.

Tissue uptake and plasma binding studies: The jugular vein of rats was cannulated as described above; after a recovery period of 2-3 days an infusion of RS-thiopentone sodium was performed as before to maintain a constant plasma concentration of 40 µg/mL for 20 minutes. In successive groups of (anaesthetized) animals, 20, 30, and 60 minutes after the commencement of the infusion blood was withdrawn from the heart by cardiac puncture (10 mL syringe, 21G needle filled with 1000 U/mL sodium heparin). The plasma was separated by centrifugation (3000 rpm, Beckman bench centrifuge). CNS tissue samples were collected from the cortex, striatum, hippocampus, cerebellum, brachial and sacral spinal intumescences; adipose tissue and skeletal muscle were respectively sampled from the epididymal fat pad and gluteus muscle. Plasma and tissue samples were stored frozen at -70°C until the time of analysis. The concentrations of unbound thiopentone enantiomers were determined in duplicate by equilibrium dialysis of the harvested plasma (adjusted to pH 7.4 with 0.5 M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> immediately prior to dialysis) against phosphate buffer (0.067 M, pH:74) in cells (2.5 mL, Plexiglas, 2.5 cm diameter, 0.5 cm depth)

WO 00/24358 PCT/AU99/00919

27

separated by cellulose membranes (prepared by heating to boiling in deionized water x3). The cells were incubated at 37°C for 8 hours with gentle shaking.

5

10

15

20

25

30

35

Thiopentone enantiomer assays: The concentrations of R-thiopentone and S-thiopentone in the samples were determined by a liquid chromatographic procedure. The non-therapeutic 5-ethyl-5-hexylbarbituric acid was used as an internal standard. Plasma aliquots (50 µL, in 1.5 mL Eppendorf tubes) were extracted with ethyl acetate in hexane (1.1 mL, 5% v/v) after the addition of internal standard (50  $\mu$ L, 50  $\mu$ g/mL) and H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (10 μL, 2 M). The samples were shaken vigorously (1 minute), centrifuged (7000 rpm, 2 minutes in an Eppendorf Microfuge) and frozen on dry ice (15 minutes) before the organic layer was decanted and evaporated to dryness in a rotary vacuum bench evaporator (40°C). The residue was reconstituted in Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (200 μL, 10 mM containing 30% v/v isopropanol; an aliquot (10 μL) was injected onto the column. Tissue samples were homogenized (50-100 mg/mL) into Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (0.2 M). An aliquot (200 µL) was taken, internal standard (100 µL, 50 µg/mL) was added, and the sample extracted with hexane (1.0 mL) by shaking vigorously (1 minute). After centrifugation (2 min, 7000 rpm) the organic layer was decanted and discarded, the sample was resuspended by sonication and vortexing, acidified by the addition of  $H_3PO4$  (20  $\mu$ L, 2 M), and extracted with ethyl acetate in hexane (5% v/v) as before. Microdialysate samples were injected (60 µL) without prior extraction. The mobile phase consisted of phosphate buffer (100 mM, pH: 6.3) in isopropanol (4.5% v/v).

Data analysis: The area under the respective curves (AUCs) for RS-thiopentone concentrations in plasma and aECF were compared between the two sites of microdialysis by Student's t-test. Within each group, pairwise comparisons of AUCs of R- and S-thiopentone concentrations were performed by Student's t-test for paired data; enantiomeric bias was tested for by comparing the ratio of the AUCs for S- to R-thiopentone to unity with Student's one sample t-test. In tissue uptake studies the CNS tissue concentrations of thiopentone enantiomers, as well as the S- to R-enantiomeric ratios for both and the tissue:plasma distribution coefficients, were compared across region and time by two factor analysis of variance. Peripheral tissue samples were compared by one factor analysis of variance. Pairwise comparisons were performed by the method of Least Significant

10

15

20

25

30

Differences (LSD). Distribution coefficients for peripheral tissues and plasma binding (30 and 60 minute intervals) were compared by Student's t-test. Pairwise comparisons of data for thiopentone enantiomers in tissue uptake and plasma binding studies were performed with Student's t-test for paired data. Again, enantiomeric bias was tested for by comparing the ratios of data for S- to R-thiopentone to unity with Student's one sample t-test. Results: In the animals undergoing microdialysis, target plasma thiopentone concentrations were maintained during the infusion, then decayed biphasically. aECF concentrations increased slowly to maxima at 25 to 30 min from approximately 3% of the corresponding plasma concentration at 1 min, to 9% at the cessation of infusion to 12% at 60 min. The concurrent plasma unbound fraction of R-thiopentone was slightly but significantly greater than that of S-thiopentone. Enantioselectivity in the rate of plasmaaECF equilibration was not found. In the animals undergoing tissue distribution analysis, CNS tissues were highest at 20min, muscle concentrations at 30 min and fat concentrations at 60 min. Distribution coefficients into all tissues sampled favour R-thiopentone with a calculated from total or unbound plasma concentrations.

Conclusions: The inventors surprisingly found that the rate of equilibration of thiopentone between plasma and brain extra cellular fluid was remarkably slow. There was no evidence to support differences in potency between the thiopentone enantiomers being due to differences in their rates of equilibration across the blood-brain barrier.

4) Effects of thiopentone and its enantiomers on CNS tissue: (Paper entitled: "Electroencephalographic effects of thiopentone and its enantiomers in the rat")

Background: Previous electrophysiological studies with some chiral barbituates have shown that one enantiomer can be excitant while the other is depressant. Other behavioural studies with some chiral barbituates have shown there to be quantitative differences in potency between enantiomers. Thiopentone is known to have both differences in potency between enantiomers as well as biphasic effects on the electroencephalogram. At the time of this study, it was unknown whether this was due to differential electrophysiological effects between its enantiomers.

Methods: A study was performed in rats with RS-thiopentone, R-thiopentone and S-thiopentone to determine the nature and time course of the

WO 00/24358 PCT/AU99/00919

29

electroencephalographic effects. Two paradigms of computer-controlled infusions of the drugs were performed in groups of animals previously prepared with EEG electrodes and/or blood sampling cannulae. The first used sequentially increasing stepwise increments for 10 minutes each followed by washout. The second used a brief (4 minute) infusion followed by washout. Plasma thiopentone enantiomer concentrations were determined by CSP-HPLC.

5

10

15

20

25

30

35

Animals and their preparation: Young adult male Wistar rats (350-400 g) were housed in groups of four, maintained on a constant 12/12 hour light dark cycle at 23 °C, and allowed free access to food and water. After surgery rats were housed individually, and post-operative body weights and fluid intake were monitored.

EEG recordings: EEG recordings were taken from a single pair of electrodes positioned contralaterally across the frontal and occipital lobes. The signal was collected with a Biopac EEG100 amplifier module (gain 5000, 1-30 Hz band pass filter) connected to a MP100 analogue to digital converter, and acquired by a Pentium 120 computer using Acqknowledge III software (Biopac Systems, Inc). Recording electrodes were made from 0-08 x 3/32 stainless steel screws soldered to 1.5 cm lengths of IDC computer cable and connected to the EEG100 amplifier module by a recording cable (2 m length, 7 core shielded electrical cable). The EEG electrodes were previously implanted under halothane in oxygen anaesthesia induced with the animals mounted in a stereotaxic frame (Kopf model 900). A midline incision was made to expose the skull, and 4 holes were made with a 2 mm dental drill, approximately 2-3 mm on each side of bregma and lambda. A fifth screw was inserted to act as an anchor, 34 mm lateral to the midline, midway between bregma and lambda. Heat shrink tubing, approximately 4-5 mm in height, was placed around the perimeter of the screws and filled with acrylic dental cement. The electrode ends were subsequently soldered to an 8-pin IC socket (Newark Electronics), the exposed electrical wire and IC socket were then embedded in acrylic dental cement. The wound was closed by sutures placed on either side of the electrode block. During surgery, body temperature was maintained with a heating pad and monitored with a rectal probe. Rats received amoxycillin (85 mg/kg, im) and buprenorphine (0.2 mg/kg, sc) postoperatively, and a subsequent dose of amoxycillin (85 mg/kg, im) was

10

15

20

25

30

35

administered the following morning. Body weight was allowed to return to baseline before vascular cannulation was performed.

Vascular cannulation: Chronic indwelling cannulae were implanted into the jugular vein and carotid artery to allow simultaneous venous infusion and arterial sampling. For this surgery, the animals were anesthetized by pentobarbitone (30 mg/kg, ip in 1 mL 0.9% saline) followed 5 minutes later by ketamine (45 mg/kg, ip in 1 mL 0.9% saline). Body temperature was maintained with a heating pad and monitored with a rectal probe. A 1 cm thoracic incision was made just lateral to the midline, and the jugular vein and carotid artery were exposed. The jugular vein was cannulated with Silastic laboratory tubing (Dow Corning, 0.025 in ID  $\times$  0.047 in OD) inserted 2.5 cm; the carotid artery was cannulated with Silastic laboratory tubing (Dow Corning, 0.020 in ID x 0.037 in OD) inserted 2.0 cm. The cannulae were tunnelled under the skin and exteriorized above the neck anterior to the scapulae. Each line was filled with a solution of 6 g polyvinylpyrrolidone (MW 40,000; Sigma Chemical Co) in sodium heparin (5 mL, 1000 U/mL) to maintain line patency. At the completion of surgery rats were administered amoxycillin (85 mg/kg, im), buprenorphine (0.15 mg/kg, se), and given 0.9% saline (10 mL, sc) for fluid replacement. A subsequent dose of amoxycillin (85 mg/kg, im) was administered the following morning. Experimental procedures were performed 2 days later.

Drugs: RS-thiopentone sodium (Pentothal, Abbott Australasia Pty Ltd) was dissolved in deionized water to a final concentration of 10.0 mg/mL (= 9.2 mg/mL as thiopentone); R- and S- thiopentone were each dissolved in a minimum volume of 0.1M NaOH, then diluted to a final concentration of 10.0 mg/mL containing 0.06%  $Na_2CO_3$  (w/v). All solutions contained 2 U/mL heparin.

Experimental: On the day of the study rats were placed in the recording chamber and allowed to acclimatize for 1 hour. After a 75 cm infusion line and a 45 cm sampling line were attached to the chronic indwelling venous and arterial lines, and the recording cable was attached, rats were allowed a further 30 minutes to settle before commencing the study. An infusion of RS-thiopentone, R-thiopentone, or S-thiopentone was delivered by a Harvard Apparatus 22 Pump controlled by Stanpump software run on a personal computer. A rectal probe to monitor body temperature was

10

15

20

25

30

35

inserted as soon as possible, and body temperature was maintained with a heating lamp.

Study 1: After a baseline recording for 20 minutes, sequential stepwise target-controlled infusions were used to produce target plasma concentrations of 10, 20, and 40 mg/L for 10 minutes then 60 mg/L for 5 minutes (total dose: 72 mg/kg) for RS-thiopentone and R-thiopentone; due to the greater potency, animals treated with S-thiopentone were maintained at 40 mg/L for 15 minutes instead of being increased to 60 mg/L (total dose: 57 mg/kg).

Study 2: After a baseline recording for 20 minutes, a step target plasma concentration of 60 mg/L was maintained over a 4 minute interval (total dose: 42 mg/kg). Arterial blood (0.1 mL) was sampled at the conclusion of the infusion, then 1, 2, 5, 10, 20, 40, 60, 90, 120, 150, 180, and 210 minutes later. Each sample was replaced with 3 volumes 0.9% saline (initial flush 0.2 mL 0.9% saline, followed by 0.1 mL 10 U/mL heparin in 0.9% saline, to ensure the dead volume of the sampling line was filled with heparinized saline between sampling intervals).

EEG signal analysis: The product of the rectified signal amplitude (μV) and the rate of signal crossing through 0 μV (Hz) derived from the filtered EEG signal was used as a surrogate measure of CNS activity. This is effectively a null variable derived from the inverse relationship existing between the dominant frequency and amplitude within a given EEG sample. A data acquisition integral function was used to determine the area under the curve (AUC) of the product of amplitude and frequency for 10 second epochs over the duration of the recording; from this value the μV\*Hz per second for each epoch was determined. Individual maximum and minimum values of μV\*Hz per second as well as the times at which these values occurred were determined. Maximum and minimum values were expressed as a percentage of the mean value of μV\*Hz per second for the 20 minute baseline period before drug infusion.

Thiopentone enantiomer assays: The plasma concentrations of R- and S-thiopentone were determined by HPLC-CSP. A chiral-AGP column (Chrom Tech, Sweden) was used with a Waters 600 MS system and spectrophotometric detection at 287 nm with a Waters 991 Photodiode Array Detector. The non-therapeutic 5-ethyl-5-hexylbarbituric acid was used as an internal standard. Plasma aliquots (50  $\mu$ L) in Eppendorf tubes (1.5 mL) were

10

15

20

25

extracted with ethyl acetate in hexane (1.1 mL, 5% v/v) after the addition of internal standard (50  $\mu$ L, 50 mg/L) and H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (10  $\mu$ L, 2 M). The samples were shaken vigorously (1 minute), centrifuged (7000 rpm, 2 minutes) in an Eppendorf Microfuge, and frozen on dry ice (15 minutes) before the organic layer was decanted and evaporated to dryness in a rotary vacuum bench evaporator at 40°C. The residue was reconstituted in Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (200  $\mu$ L, 10 mM) containing isopropanol (30% v/v);10  $\mu$ L was injected onto the column.

Data analysis: The areas under the relevant plasma drug concentration-time curves (AUCs) for each of thiopentone enantiomers were determined by the linear trapezoid method. Student's t-test for paired data was used for comparisons between the AUCs for R- and S-thiopentone in animals infused with RS-thiopentone. Enantiomeric bias was tested for by comparing the ratio of the AUCs to unity with Student's one sample t-test. Student's t-test was used for between group comparisons of the AUCs for R- and S-thiopentone in rats infused with the separate enantiomers of thiopentone.

Results: Each of the drugs tested caused biphasic changes to the EEG: an initial activation was followed by deactivation. However, clear evidence for quantitative enantioselectivity was found in that the maximum value of depression was substantially less for R-thiopentone than for either S-thiopentone or RS-thiopentone; moreover, S-thiopentone caused a greater incidence of fatality than did R-thiopentone or RS-thiopentone for the same doses. Plasma concentrations of R-thiopentone were approximately 10% less than those for S-thiopentone for the same doses.

Conclusions: Although both enantiomers exhibited qualitatively similar effects on the EEG, the quantitative effects of R-thiopentone were less and recovery from maximal effects was faster than with either S-thiopentone or RS-thiopentone.

5) Effects of thiopentone and its enantiomers on CNS tissue and the
brain: (Paper entitled: "Electro-encephalographic effects of thiopentone
enantiomers in the rat:-Correlation with drug tissue distribution")
Background: Previous qualitative electrophysical studies with several chiral
barbiturate enantiomers have shown that one enantiomer can be excitant
while the other is depressant. Other studies have shown there to be
quantitative differences in potency between barbiturate enantiomers

10

15

20

25

30

35

including thiopentone for the same pharmacological end point. The relationships between the various pharmacological indices and distribution of the enantiomers into vital tissue is in need of clarification.

Methods: Rats were infused with RS-thiopentone, R-thiopentone or S-thiopentone at a constant rate of 4 mg/kg/min until fatal. EEG signal and arterial plasma thiopentone concentrations were sampled constantly to determine the relationships between them. At the end of the infusion, the animals were dissected to determine whether there was enantioselectivity in thiopentone uptake into tissues.

Animals and their preparation: Young adult male Wistar rats (350-400 g) were obtained from the Gore Hill Animal Research Facility. The animals were housed in groups of four, maintained on a constant 12/12 hour light dark cycle at 23°C, and allowed free access to food and water. After surgery rats were housed individually, and post-operative body weights and fluid intake were monitored.

EEG recordings: EEG recordings were taken from a single pair of electrodes positioned contralaterally across the frontal and occipital lobes. The signal was collected with a Biopac EEG100 amplifier module connected to a MP100 analogue to digital converter, and acquired by a Pentium 120 computer using Acqknowledge III software (Biopac Systems, Inc). Recording electrodes were made from 0-08 x 3/32 stainless steel screws soldered to 1.5 cm lengths of IDC computer cable and connected to the EEG100 amplifier module by a recording cable (2 m length, 7 core shielded electrical cable). The EEG electrodes were previously implanted under halothane in oxygen anaesthesia induced with the animals mounted in a stereotaxic frame (Kopf model 900). A midline incision was made to expose the skull, and 4 holes were made with a 2 mm dental drill, approximately 2-3 mm on each side of bregma and lambda. A fifth screw was inserted to act as an anchor, 34 mm lateral to the midline, midway between bregma and lambda. Heat shrink tubing, approximately 4-5 mm in height, was placed around the perimeter of the screws and filled with acrylic dental cement. The electrode ends were subsequently soldered to an 8-pin IC socket (Newark Electronics), the exposed electrical wire and IC socket were then embedded in acrylic dental cement. The wound was closed by sutures placed on either side of the electrode block. During surgery, body temperature was maintained with a heating pad and monitored with a rectal probe. Rats received amoxycillin

10

15

20

25

30

35

(85 mg/kg, im) and buprenorphine (0.2 mg/kg, sc) post-operatively, and a subsequent dose of amoxycillin (85 mg/kg, im) was administered the following morning. Body weight was allowed to return to baseline before vascular cannulation was performed.

Vascular cannulation: Chronic indwelling cannulae were implanted into the jugular vein and carotid artery to allow simultaneous venous infusion and arterial sampling. For this surgery, the animals were anesthetized by pentobarbitone (30 mg/kg, ip in 1 mL 0.9% saline) followed 5 minutes later by ketamine (45 mg/kg, ip in 1 mL 0.9% saline). Body temperature was maintained with a heating pad and monitored with a rectal probe. A 1 cm thoracic incision was made just lateral to the midline, and the jugular vein and carotid artery were exposed. The jugular vein was cannulated with Silastic; laboratory tubing (Dow Corning, 0.025 in ID  $\times$  0.047 in OD) inserted 2.5 cm; the carotid artery was cannulated with Silastic laboratory tubing (Dow Corning, 0.020 in ID x 0.037 in OD) inserted 2.0 cm. The cannulae were tunnelled under the skin and exteriorized above the neck anterior to the scapulae. Each line was filled with a solution of 6 g polyvinylpyrrolidone (MW 40,000; Sigma Chemical Co) in sodium heparin (5 mL, 1000 U/mL) to maintain line patency. At the completion of surgery rats were administered amoxycillin (85 m/kg, im), buprenorphine (0.15 mg/kg, se), and given 0.9% saline (10 mL, sc) for fluid replacement. A subsequent dose of amoxycillin (85 mg/lcg, im) was administered the following morning. Experimental procedures were performed 2 days later.

Drugs: RS-thiopentone sodium (Pentothal, Abbott Australasia Pty Ltd) was dissolved in deionized water to a final concentration of 9.2 mg/ml; R-and S- thiopentone (Huang et al., 1996) were each dissolved in a minimum volume of 0.1M NaOH, then diluted to a final concentration of 10.0 mg/mL containing 0.06% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (w/v). All solutions contained 2 U/mL heparin.

Experimental: On the day of the study rats were placed in the recording chamber and allowed to acclimatise for 1 hour. After a 75 cm infusion line and a 45 cm sampling line were attached to the chronic indwelling venous and arterial lines, and the recording cable was attached, rats were allowed a further 30 minutes to settle before commencing the study. An infusion of RS-thiopentone, R-thiopentone, or S-thiopentone was delivered at 4 mg/min until fatal. A rectal probe to monitor body temperature

10

15

20

25

30

35

was inserted as soon as possible, and body temperature was maintained with a heating lamp.

EEG data analysis: The product of the rectified amplitude ( $\mu$ V) and frequency (Hz) derived from the 1-30 Hz band-pass filtered EEG signal was used as a surrogate measure of CNS activity. This is effectively a null variable derived from the inverse relationship existing between the dominant frequency and amplitude within a given EEG sample. A data acquisition integral function was used to determine the area under the curve (AUC) of the product of amplitude and frequency for 10 second epochs over the duration of the recording; from this value the  $\mu$ V\*Hz per second for each epoch was determined. Individual maximum and minimum values of  $\mu$ V\*Hz per second as well as the times at which these values occurred were determined. Maximum and minimum values were expressed as a percentage of the mean value of  $\mu$ V\*Hz per second for the 20 minute baseline period.

Thiopentone enantiomer assays: The plasma concentrations of R- and S-thiopentone were determined by HPLC-CSP. A chiral-AGP column (Chrom Tech, Sweden) was used with a Waters 600 MS system and spectrophotometric detection at 287 nm with a Waters 991 Photodiode Array Detector. The non-therapeutic 5-ethyl-5-hexylbarbituric acid was used as an internal standard. Plasma aliquots (50  $\mu$ L) in Eppendorf tubes (1.5 mL) were extracted with ethyl acetate in hexane (1.1 mL, 5% v/v) after the addition of internal standard (50  $\mu$ L, 50 mg/L) and H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (10 $\mu$ L, 2 M). The samples were shaken vigorously (1 minute), centrifuged (7000 rpm, 2 minutes) in an Eppendorf Microfuge, and frozen on dry ice (15 minutes) before the organic layer was decanted and evaporated to dryness in a rotary vacuum bench evaporator at 40°C. The residue was reconstituted in Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (200  $\mu$ L, 10 mM) containing isopropanol (30% v/v);10  $\mu$ L was injected onto the column.

Data analysis: One way ANOVA was used to compare between groups having infusions of R-, S- or RS-thiopentone. Student's two sample t-test was used for between group comparisons of the parameters of the EEG effects for R- and S-thiopentone in rats infused with the separate enantiomers of thiopentone. Student's t-test for paired data was used to compare between enantiomers when RS-thiopentone was infused.

Results: Anaesthetic and fatal doses (mg/kg) as well as plasma drug concentrations ( $\mu$ g/mL) decreased in parallel in the order:

10

15

20

25

30

35

R-thiopentone > RS-thiopentone > S-thiopentone.

Initial activation of the EEG was similar for all infusions but the respective plasma drug concentrations for the same extent of deactivation was parallel to the anaesthetic doses. Tissue:plasma distribution coefficients after infusion of RS-thiopentone were higher for R- than for S-thiopentone in brain and visceral regions but not in fat or muscle. After administering the separate enantiomers, it became clear that the relative distribution into the heart compared to the brain was twice as high for S-thiopentone than for R-thiopentone.

Conclusion: The present inventors have surprisingly found that although qualitatively similar in effects, significant quantitative differences exist between RS-thiopentone and its enantiomers. The therapeutic index (ratio of lethal to anaesthetic dose) of R-thiopentone was considerably more favourable than either RS-thiopentone or S-thiopentone. This would seem to derive from a relatively greater distribution into CNS tissues and relatively less into the heart.

## Summary

The inventors have conducted studies that point to an enantioselective advantage of R-thiopentone over S-thiopentone and RS-thiopentone on the following grounds:

- (a) the therapeutic index (ratio of lethal to anaesthetic doses) clearly favours R-thiopentone over RS- and S-thiopentone. This was known from prior art and was confirmed by the present inventors.
- (b) pharmacokinetic studies indicate a relatively higher clearance of R- than S-thiopentone. This difference, although small, is favourable towards faster termination of effects of R-thiopentone than either RS- or S-thiopentone. A higher clearance of R- than of S-thiopentone after administration of RS-thiopentone in humans and sheep was known from prior art. It was not previously known also to occur in the rat.
  - (c) the negative inotropic effect (of the sheep heart after coronary arterial injection *in vivo*) is greater for S-thiopentone than for RS- or R-thiopentone; that for R-thiopentone is generally less than that from RS-thiopentone.

10

15

20

25

30

35

(d) higher relative distribution coefficients into CNS of R- than of S-thiopentone indicate a larger fraction of the dose partitions into desired tissues. In contrast, lower heart:brain distribution ratio for R-thiopentone suggests that this is a significant reason for its greater tolerability than either RS- or S-thiopentone.

The evidence is as follows:

- (i) Enantioselectivity of CNS distribution coefficients: Sequential increasing steady state plasma concentration targets of RS-thiopentone were attained in rats and serial arterial plasma and terminal steady state brain and spinal cord samples were assayed enantiospecifically for thiopentone. Concurrent total and unbound plasma concentrations of S-thiopentone were ~5-20% higher than those of R-thiopentone and, although concentrations of S-thiopentone in frontal cortex, striatum, hippocampus and brachial and lumbar spinal cord were ~20% higher than those of R-thiopentone, the respective tissue:plasma distribution coefficients were ~10% greater for R-thiopentone.
- (ii) Kinetics in plasma and brain after RS-thiopentone. A study of the time courses of plasma and brain microdialysate (essentially ECF) during and after administration of RS-thiopentone found that plasma and ECF concentrations of R-thiopentone decreased more rapidly than those of S-thiopentone after infusion. The unbound plasma fraction was slightly higher for S-thiopentone.
- (iii) Enantioselectivity of the EEG effect. Two studies, performed with ascending and descending thiopentone plasma concentrations of RS-, R- and S-thiopentone found qualitatively similar EEG patterns with RS-, R- and S-thiopentone but there were quantitative differences in the extent and duration of EEG deactivation. The relative extent of EEG deactivation increased in the order S-> RS-> R-thiopentone. The rate of EEG recovery was the fastest from R-thiopentone. The washout of R-thiopentone plasma concentrations was faster than that of S-thiopentone.
- (iv) Systemic kinetics, EEG effects and therapeutic index of infused rac-, R- and S-thiopentone. Constant rate infusions of RS-, R- and S-thiopentone were used to determine the doses producing EEG changes, anaesthesia, and death. Although S-thiopentone was more potent than RS-thiopentone or R-thiopentone, the therapeutic index (ratio of lethal to anaesthetic doses) of R-thiopentone was significantly greater than for RS-

WO 00/24358 PCT/AU99/00919

38

thiopentone or S-thiopentone. Higher relative distribution coefficients of R-thiopentone pertained for every tissue except heart where S-thiopentone was higher. Heart:brain concentration ratios increased in the order R- < RS- < S-thiopentone. Both the EEG pattern and relatively favourable heart:brain distribution of R-thiopentone was consistent with its greatest tolerability.

5

10

It will be appreciated by persons skilled in the art that numerous variations and/or modifications may be made to the invention as shown in the specific embodiments without departing from the spirit or scope of the invention as broadly described. The present embodiments are, therefore, to be considered in all respects as illustrative and not restrictive.

## CLAIMS:

- 1. A process of preparing an enantiomer of thiopentone which includes the following steps:
- 5 (a) providing a R- or S-citronellol according to the formula (I)

- where Z is H or a protecting group
  - (b) oxidative-cleavage of the double bond of compound (I) to provide the aldehyde (II)

where Z is H or a protecting group

20 (c) reduction of the aldehyde and where Z is a protecting group, deprotection of the hydroxy group of compound (II) to provide the alcohol (III)

(d) oxidisation of the alcohol (III) to the acid (IV) followed by esterification to give the ester (V)

5

where R=an alkyl group

10

(e) condensation of the ester (V) with dialkyl oxalate under basic conditions to give compound (VI)

15

20

where R and R'=alkyl groups

(f) decarbonylation of compound (VI) to give malonate (VII) followed by ethylation to give compound (VIII)

(VII)

10

25

30

where R and R'=alkyl groups

(g) condensation of compound (VIII) with thiourea to give an R- or S-enantiomer of thiopentone (IX)

- 2. A process according to claim 1 wherein compound (IX) formed in step (g) is the R- enantiomer.
  - 3. A process according to claim 1 wherein compound (IX) formed in step (g) is the S- enantiomer.
- 4. A process according to any one of the preceding claims wherein the protected R- or S-citronellol according to the formula (I) is formed by converting R- or S- citronellol to a carboxylic acid derivative thereof by reaction with a compound selected from the group consisting of alkylcarboxylic acids, derivatives thereof, and anhydrides of alkyl carboxylic acids.
  - 5. A process according to any one of the preceding claims wherein oxidative-cleavage step (b) is carried out by reacting compound (I) in a method selected from the group consisting of ozonolysis, a Lemieux-Rudloff oxidation, a Lemieux-Johnson oxidation and a Pappo-Becker oxidation.
  - 6. A process according to any one of the preceding claims wherein reduction/deprotection step (c) is carried out by a method selected from the group consisting of a (i) a Wolff-Kishner reduction of compound (II), (ii) reaction of compound (II) in dioxane with p-toluenesulfonyl hydrazine to

give the tosylhydrazone followed by sodium borohydride reduction and base hydrolysis, (iii) reaction of compound (II) in aqueous dioxane with hydrazine dihydrochloride followed by addition of hydrazine hydrate, heating, cooling and addition of potassium hydroxide and further heating.

5

7. A process according to claim 6 wherein the reduction/deprotection step is method (iii) and Z=H.

10

8. A process according to any one of the preceding claims wherein the oxidation in step (d) is carried out by treating the alcohol (III) with aqueous potassium permanganate or chromic acid in aqueous sulfuric acid.

9. A process according to any one of claim 1 to 7 wherein the esterification in step (d) is carried out by treating the acid (IV) with an alcohol and an acid catalyst.

15

10. A process according to any one of the preceding claims wherein the condensation reaction in step (e) is carried out by treating ester (V) with a base followed by treatment with aqueous acid.

20

11. A process according to any one of the preceding claims wherein the decarbonylation in step (f) is carried out by heating compound (VI).

25

12. A process according to any one of the preceding claims wherein the ethylation in step (f) is carried out with a base followed by the addition of an alkyl halide.

30

13. A process according to any one of the preceding claims wherein the condensation reaction of compound (VIII) with thiourea in step (g) is carried out in the presence of an alkali metal ethoxide or hydride in a suitable solvent with heating.

14. A process of preparing an enantiomer of thiopentone including the following steps:

35

(a) reacting R- or S-citronellol with acetic anhydride in pyridine to provide compound (I);

- (b) treating compound (I) in methanol with ozone followed by treatment with dimethyl sulfide (DMS) to provide aldehyde (II).
- (c) treating aldehyde (II) with hydrazine hydrate followed by treatment with potassium hydroxide to provide the alcohol (III);
- 5 (d) treating the alcohol (III) with potassium permanganate to form the acid (IV) followed by treatment of the acid (IV) with ethanol and sulfuric acid to give ester (V);
  - (e) treatment of ester (V) with sodium hydride/ethanol in diethyl ether and diethyl oxalate followed by treatment with aqueous acid to give compound (VI);
  - (f) heating compound (VI) to provide the malonate (VII). Treatment of the malonate (VII) with sodium hydride in DMF followed by treatment with ethyl iodide to give compound (VIII);
  - (g) condensation of compound (VIII) with thiourea in sodium hydride/ethanol to give R- or S-thiopentone (IX).
    - 15. A process of preparing an enantiomer of thiopentone which includes the following steps:
- 20 (c) carrying out a catalytic asymmetric hydrogenation of compound (X) to provide the alcohol (III)

10

15

(d) oxidisation of the alcohol (III) to the acid (IV) followed by esterification to give the ester (V)

5 where R=an alkyl group

(e) condensation of the ester (V) with dialkyl oxalate under basic conditions to give compound (VI)

where R and R'=alkyl groups

(f) decarbonylation of compound (VI) to give malonate (VII) followed by ethylation to give compound (VIII)

where R and R'=alkyl groups

(g) condensation of compound (VIII) with thiourea to give an R- or S-enantiomer of thiopentone (IX)

- 5 16. A process of preparing an enantiomer of thiopentone which includes the following steps:
  - (d) carrying out asymmetric hydrogenation of a compound of formula (XI) to form the acid (IV) followed by esterification to give the ester (V)

10

## where R=an alkyl group

(e) condensation of the ester (V) with dialkyl oxalate under basic conditions to give compound (VI)

where R and R'=alkyl groups

(f) decarbonylation of compound (VI) to give malonate (VII) followed by ethylation to give compound (VIII)

- where R and R'=alkyl groups
  - (g) condensation of compound (VIII) with thiourea to give an R- or S-enantiomer of thiopentone (IX)

- 17. A process of preparing an enantiomer of thiopentone which includes the following steps:
- 5 (f) asymmetric hydrogenation of a compound of formula (XII) to give malonate (VII) followed by ethylation to give compound (VIII)

- where R, R' and R"=H or alkyl groups
  - (g) condensation of compound (VIII) with thiourea to give an R- or S-enantiomer of thiopentone (IX)

15 ONH S

- 18. A process of preparing an enantiomer of thiopentone which includes the following steps:
- 20 (f) carrying out asymmetric hydrogenation of a compound of formula (XIII) to form a compound of formula (VIII)

- 5 where R' and R"=H or alkyl groups
  - (g) condensation of compound (VIII) with thiourea to give an R- or S-enantiomer of thiopentone (IX)

ONH NH S (IX)

- 19. A process of preparing an enantiomer of thiopentone which includes the following steps:
- (f) carrying out asymmetric hydrogenation of a compound of formula (XIV) to form a compound of formula (VIII)

where R, R' and R"=H or alkyl groups

(g) condensation of compound (VIII) with thiourea to give an R- or S-enantiomer of thiopentone (IX)

10

5

- 20. A process according to any one of claims 15 to 19 wherein the asymmetric hydrogenation is carried out using a catalytic amount of a chiral transition metal complex.
- 15 21. A process of preparing an enantiomer of thiopentone which includes:

condensation of an R- or S- enantiomer of compound (VIII) with thiourea to give an R- or S-enantiomer of thiopentone (IX)

where R and R'=H or alkyl groups

22. An intravenous injectable anaesthetic agent including R-thiopentone and/or its alkali metal or alkaline earth metal salt together with a pharmaceutically acceptable carrier.

10

23. An intravenous injectable anaesthetic agent according to claim 22 wherein the R-thiopentone is present in a concentration in the range of 1.0 mg/ml to 100 mg/ml.

15 24. the

24. An injectable anaesthetic agent according to claim 22 or 23 wherein the R-thiopentone is obtained by a process in accordance with any one of claims 1 to 21.

25. A method of anaesthetising a patient including the steps of administering to said patient an effective amount of R-thiopentone.

20

25

26. A method of treating a patient with intracranial hypertension, abnormally increased or excessive cerebral blood flow and/or oxidative metabolism including the steps of administering to said patient an effective amount of R-thiopentone.

27. A method according to claim 25 or 26 wherein the R-thiopentone is obtained by a process in accordance with any one of claim 1 to 21.

Figure 1

## Preparation of R-3-methylhexanol

Figure 2

# Preparation of R-3-methylhexanoic acid

Figure 3

# Preparation of diethyl 2-(2R-pentyl)malonate

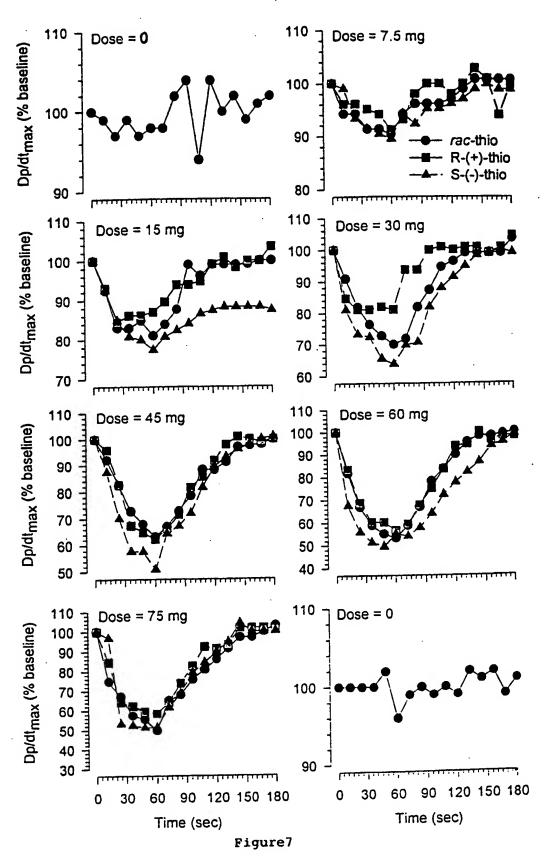
Figure 4

# Preparation of diethyl 2-ethyl-2-(2R-pentyl)malonate

Figure 5

# Preparation of diethyl 2-ethyl-2-(2R-pentyl)malonate

Figure 6



# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number:

62-265279

(43) Date of publication of application: 18.11.1987

(51)Int.Cl.

CO7D307/93 // A61K 31/557 A61K 31/557 A61K 31/557 A61K 31/557 A61K 31/557 A61K 31/557 CO7D493/04

(21)Application number : 62-013460

(22) Date of filing:

23.01.1987

(71) Applicant: TORAY IND INC

(72)Inventor: ONO KIYOTAKA

OTAKE YOSHIYUKI TAKAHASHI TOSHIYA **WAKITA NAONOBU** NAGASE HIROSHI NISHIO SHINTARO

(30)Priority

Priority number 61 13417

Priority date: 24.01.1986

Priority country JP

61 13418

24.01.1986

JP. JP.

61 13419

24.01.1986

(54) 2,5,6,7-TETRANOR-4,8-INTER-M-PHENYLENE PGI2: DERIVATIVE (57)Abstract:

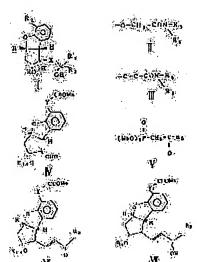
NEW MATERIAL The compound of formula I [R1 is OCH2COOR4, CEC-COOR4 (R4 is H, ester residue, etc.), O-CH2-CH2-OH; group of formula II, formula III (R5 and R6 are H, alkyl, phenyl, etc.), etc. X is CH2-CH2 or CH=CH; R2 is H, methyl, ethyl or propyl; R3 is alkyl, Z-Ar (Z is covalent bond or CtH2t; t is 1W6; Ar is phenyl),

Z-R7 (R7 is cycloalkyl, CtH2t+C; C-R8 (R8 is alkyl), etc.].

EXAMPLE: 2,5,6,7-Tetranor-4-oxa-4,8-inter-m-phenylene PGI2. USE: It has strong PGI2-like activity and excellent continuity of

activity in living body.

PREPARATION: An aldehyde of formula IV (R14 is acetyl or benzoyl) is made to react with Na salt or K salt of dimethyl phosphonate of formula V to obtain an unsaturated ketone of formula VI, which is reduced to the allyl alcohol compound of formula VII. 15α-Isomer and 15β-isomer of the compound are separated from each other, the group R14 is removed and optionally the product is hydrolyzed to obtain the corresponding compound of formula I.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑲ 日本国特許庁(JP)

① 特許出願公開

# ⑩ 公開特許公報(A) 昭62-265279

@Int\_Cl.4

識別記号

庁内整理番号

砂公開 昭和62年(1987)11月18日

C 07 D 307/93

7252-4C ×

審査請求 未請求 発明の数 1 (全335 頁)

❷発明の名称

 $2, 5, 6, 7- 7 + 5 / \nu - 4, 8 - 4 / \gamma - m - 7 \pi - \nu \nu P$ 

G I 2誘導体

②特 願 昭62-13460

②出 願 昭62(1987)1月23日

砂発 明 者 大 野 隆 鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社基礎研究所内 之 79発明 者 大 竹 鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社基礎研究所内 79発 明 者 高橋 俊 也 鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社基礎研究所内 切発 明 者 脇 田 宜 鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社基礎研究所内 砂発 明 者 博 鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社基礎研究所内 長 苺 鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社基礎研究所内 70発 明 者 西 尾 伸太郎 の出 願 人 東レ株式会社 東京都中央区日本橋室町2丁目2番地 弁理士 川口 外1名 20代 理 人 義雄 最終頁に続く

明 細 書

L発明の名称

2.5.6.7ーナトラノルー4、8~イン

ターmーフエニレン PGI<sub>2</sub> 防導体

### 2.存許博求の範囲

(1) 一般式:

(式中,

R1 HL (1) -OCH 2 COOR4

( I ) -C=C-COOR4

( H ) -O-CH2-CH2-OH

(N) -CBC-CH2-OH

(v) -O-CH<sub>2</sub>-CON-R<sub>5</sub> XII

(ここでR4 は水素、寮理学的に許容される 隔1オン、又はエステル残務であり、R5及 びR6 は水素、炭素数1~12の直鎖アルキル、炭素数3~12の分類アルキル、炭素数3~12の分類アルキル、炭素数 3~12のシクロアルキル基、炭素数4~ 13のシクロアルキルアルキレン基、又はフ エニル基であり、R5とR6は同じであつて も異なつていてもよい)であり、

XII

(1)-CH2-CH2- 又は

(1) - CH-CH- であり、

R<sub>2</sub>は水素、メナル蒸、エチル蒸、又はブロビル蒸であり、

Rofz

(1) 炭素数1~12の低級アルキル若 しくは炭素数3~14の分岐アルキ

特開昭62-265279 (2)

P.

(1) -2-Ar (ここで2は原子価給合 又はCtH2t (ここでtは1~6の 整数)で示される直銀若しくは分岐 アルやレンであり、Ar はフエニル 必又はアルキル、メトキシ、塩素、 具殊、フツ葉、ヨウ素、トリフルオ ロメテル、エトロ、シアノ若しくは フエニルの1~(個によつて産換さ れたフエニル基を扱わす)

- (B) -2-R<sub>7</sub> (ここで 2 は前記定論と 同じであり、R<sub>7</sub> は快素数 3 ~ 1 2 のシクロアルキル基又は従素数 1 ~ 4 の医領アルキル基の 1 ~ 4 個によ つて単換された環員数 3 ~ 1 2 のシ クロアルキル基を扱わす)
- (N)  $-C_2H_{22}-C=C-R_6$ (ここで $C_2H_{22}$ は前配定盤と同じであり、

#### 〔使来技術〕

プロスタグランジン I 2 (PGI 2、プロスタサイクリン)は、1976年J.R.Vane ちによつて発見された化合物であり、アラキドン酸からエンドパーオキシド (PGH 2 又は PGG 2) を経由して動脈壁にて生合成され、強力な血小板硬集抑制作用、胃酸分泌抑制作用及び末梢血管の拡張作用を有する物質として注目されている。 [C&EN, Dec. 20, 1976, p. 17及び S. Moncada, R. Gryglewski, S. Bunting, J. R. Vane, Nature, 263, 633 (1976) 弁照。]

 $R_8$  は飲業数  $1 \sim 6$  の面積アルギル基を表わす)、又は、

(V) -C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>-O-R<sub>9</sub> (ここでC<sub>t</sub>H<sub>2t</sub> は前記定義と同じであり、R<sub>9</sub> は(I) 炭素数1~6の値録若しくは炭素数
3~6の分数アルキル基、(I)ショロペンテル、ショロヘキシル若しくは 炭素数1~4の値録アルキル基の1 ~4個で健康されたショロペンテル 基若しくはショロヘキシル基、又は (I) A<sub>r</sub> (ここでA<sub>r</sub> は前配定義と同じ)を表わす)である)

であらわされる 2 , 5 , 6 , 7 - ナトラノルー 4 , 8 - インターm - フェニレン  $PGI_2$  詩導 体。

#### 1 発明の詳細な説明

#### 「双葉上の利用分野」

本発明は生体内での特殊性及び活性に使れる

PGI2は不安定なエキソエノール構造を有しているため、中性の水溶液中でも振めて不安定であり、生理的に活性のほとんどない6ーオキソPGF1なへと変化する。PGI2のこの不安定性はこの化合物を医薬として利用しようと考える場合に大きな、 欠点になる。さらにPGI2は生体内でも不安定であり、その生理作用に持続性がないという欠点を有している。

化学的安定性の改良、生体内での持続性の向上 をめざして種々の誘導体に関する研究がなされて きた。

本発明者等もPGI<sub>2</sub>の不安定性の原因であるエキソエノール構造をフエノール環の一部にとりこんだシタロペンタ[b]ペンソフラン環を有する 新規誘導体を創張することによりこのPGI<sub>2</sub>の化学的不安定性の問題を解決し、一連の発明を行なってきた。(大野ら、仲開昭 5 6 - 3 6 4 7 7 、中開昭 5 7 - 3 2 2 7 7 、特開昭 5 7 - 1 4 4 2 7 6 、

特開昭62-265279(3)

蘇蘇昭 58-124778、蔣韓昭 59-134787 を参照せよ。)

[発明が解佚しようとする問題点]

これらの先行する疑明においては、生体内で の将続性、活性の強さの点で不十分な面があつた。 特に、生体内での脂肪腺の代謝様式であるβ~酸 化による炭素数が 2 減じたカルボン酸への変換が 容易に起こることが実列の特貌性にとつて大きな 欠点であることが見いだされた。

本気明者等はこの知見にもとずき鋭意検討し。 月一酸化による代謝を本質的に抑制できる構造を 創築する事により本発明を完成したものである。

本祭明の化合物は、本発明者等の先顧発明に対 して第一に将続性の向上の点ですぐれているが、 それのみならず活性の強さの点においてもはるか にすぐれているものである。

本朔明は従来技術における上述の如き問題点を 解決することを主たる目的とする。

$$(v) - O - CH_2 - CON < R_4$$
  $R_4$ 

$$(v) - C = C - CON = \frac{R_5}{R_4}$$

であり、ことでR。は水素、裏理学的に許容され る陽イオン、又はエステル機差であり、Ra及び Rgは水果。炭栗数1~12の直鎖アルギル茶。 **炭素数3~12の分岐アルキル基、炭素数3~** 1 2のツクロアルキル苗、炭素数4~13のジク ロアルキルアルキレン苗、又はフェニル苗であり、  $R_5$  と $R_6$  は同じであつても異なつていてもよい。 (0)  $-Z-R_7$ (ここで、Z は前記定義に同 XII

( I ) - CH-CH-

であり、

R2は水素、メチル蒸、エテル蓋又はブロビル 遊である。

R, II

すなわち本発明の目的は生体内での活性の持続 性に使れた新規な PGI 2 誘導体を提供することで ある。

[問題点を解決するための手段]

本祭明は、一般式:

であらわされる2,5.6.7-テトラノルー 4,8-インターmーフエニレン PGI2 房導体化 関するものである。

式中、R。は

- (1) -OCH, COOR,
- (1) -C=C-COOR,
- (4) -O-CH2-CH2-OH
- (N) -C=C-CH1-OH
- (I) 炭素数1~12の直鎖アルキル又は炭 果数3~14の分岐アルキル、
- (1) -Z-A<sub>r</sub>[ここで、Zは原子価給合又 は C . H z . ( ) は 1 ~ 6 の 整数 ) で示さ れる直鎖若しくは分数アルキレン基であ り、A、はフエニル苗、又はアルキル、 メトキシ、塩素、臭菜、フツ菜、ヨウ菜、 トリフルオロメチル、ユトロ、シアノ若 しくはフエニルの1~4個によつて産機 されたフエニル益を表わす〕、
- じであり、R,は炭素数3~12のシク ロアルキル恭、又は炭素数1~4の直鎖 アルキル茜の1~4個によつて位換され た現員数3~12のシクロアルキル基を 扱わすり、
- (N) -CtH2t-CEC-R8 (Lt. CtH2t は前記定線と同じであり、Raは炭素数

特開昭62-265279(4)

1~6の回鎖アルキル茜を表わす)、又は、

(V)  $-C_1H_{21}-O-R_0$  [ここで、 $C_1H_{21}$  は前記定義に同じであり、 $R_0$  は、(I) 炭 素数  $1\sim 6$  の 直鎖 アルキル 基又は 炭素数  $3\sim 6$  の分 触 アルキル 基。(2) シクロペンテル 基若しくは シクロペキシル 基。又は 炭素数  $1\sim 4$  の 直鎖 アルキル 基の  $1\sim 4$  個 で 配換された シクロペンテル 基若 しく は シクロペキシル 基。又は、(3)  $A_1$  (ここで  $A_1$  は 前記 定義に同じ ) を 表わす  $1\sim 3$  である。

一般式においてR<sub>4</sub> がエヌテル機器をあらわす 場合のR<sub>4</sub> は、

- (1) 炭素数1~12の直鎖アルキル若しくは 炭素数3~14の分岐アルキル。
- (1) -Z-R, (式中、Z及びR, は前記定的 に同じであるが、この瞬间一の式で定義さ

が、 $R_3$  が  $C_tH_{2t}$  を含む式であらわされる 場合、 $R_3$  と  $R_4$  において $C_tH_{2t}$  は何一で あつても異なつていてもよく、 $R_{11}$  はメテ ル基、エテル基又はプロビル基を表わす)、 又は、

(VII) -CH-C-R<sub>13</sub>

(式中、R<sub>12</sub> は水素又はペンソイル基を表わし、R<sub>13</sub> はフェニル、pープロモフエニル、pーピフエニル、pーピフエニル、pーピフエニル、pーペンズアミドフエニル又は2-ナフチルを扱わす)

を表わす。

(許なまれる) R4が邪理学的に受け入れられる陽イオンの場合には、金属陽イオン、アンモュウム陽イオン、アンモュウム陽イオン、アンモュウム陽イオン、アミン陽イオン以は無4級アンモュウム陽イオンがある。

好ましい金属陽イオンはアルカリ金銭額(例え

れる $R_a$ と $R_4$ は同一であつても異なっていてもよい)。

- (8)  $-2-A_r$ (式中、Z 及び $A_r$  は前配定義に同じであるが、この祭同一の式で定義される  $R_3$  と  $R_4$  は同一であつても異なつていてもよい)、
- (N) -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub> (nix 1,~5の 敷数),
- $(v) -Z-R_{10}$

(式中、2は前記定義に同じであるが、R<sub>3</sub> が 2 を含む式であらわされる場合。R<sub>3</sub> と R<sub>4</sub> 化対する 2 は同一であつても異なつていてもよく。R<sub>10</sub> はαーナフナル、βーナフナル、2 ービリジル、δービリジル、αーフリル、βーフリル、αーナエコル、又はβーチエニルを扱わす。)、

(M) -C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>-COOR<sub>11</sub>(式中、C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>は前記定機に同じである

ばリチウム、ナトリウム、カリウム)又はアルカ リ土類金属(例えばマグネンウム、カルシウム) から誘導されるものである。勿論、その他の金属、 例えばアルミニウム、亜鉛、狭などから誘導され た隣イオンも本発明に包含される。

集理学的に受け入れられるアミン陽イオンは、 部1級、第2級又は第3級アミンから誘導される ものである。適当なアミンの例は、約18個まで の炭素原子を含有する脂肪族、脂環式及び芳香族 アミン類並びに複素環式アミン類、例えば、メテ ルアミン、 ジメテルアミン、トリエテルアミン、 エテルアミン、 ジプテルアミン、 トリエテルアミン、 エテルアミン、 ブラルアミン、 トリイソプロピ ルアミン、 バーメテルヘキシルアミン、 ダンルア ミン、 ゲアシルアミン、 アリルアミン、 クロテルア ミン、 シクロペンテルアミン、 ジンクロヘキシル アミン、 ベンジルアミン、 ジペンジルアミン、 αー フエニルエテルアミン、 ジエテレントリアミン、

#### 特開昭62-265279(5)

1ーメチルピペリジン、4ーエチルモルホリン、 1-1ソプロピルビロリツン、2-メテルビロリ ツン、1,4ージメチルピペラジン、2ーメチル ピペリジン等。更に水溶性アミン類及び弱水性基 を含有するアミン類、例えば、モノー、ジーおよ びトリエタノールアミン、エテルジエタノールア オン、Nープテルエタノールアミン、2ーアミノー 1-プタノール、2-アミノー2-エチルー1, 3ープロパンジオール、トリス(ヒドロキシメチ ル) アミノメタン、N-ツエニルエタノールアミ ン、N-(p- tort - アミルフエコル) ジェタ ノールアミン、ガラクタミン、N-メチルグルタ ミン、N-メチルグルコサミン、エフェドリン、 フエコルエフリン、エピネフリン、プロカイン等、 災には塩基性アミノ酸、具体的にはリジン、アル ギニン等である。

R3 又はR4 が表わす炭素数1~12個の直鎖ア ルキル基の例としては、メチル、エチル、ブロビ

1,1-ジメチルペンチル、2,2-ジメチルペ ·ンチル、3,3ーツメチルベンチル、4,4ーツ メテルベンナル、1,1ージメナルヘキシル、 2,2-ジメナルヘキシル、3,3-ジメナルヘ キシル、4,4ージメナルヘキシル、5,5ージ メナルヘキシル、6、6ージメナルヘキシル、 1,1-ジメナルヘブナル、2,2-ジメナルヘ ブチル、8,3~ジメチルへブチル、4,4~ジ メナルヘブテル、5,5ージメチルヘブチル、 6,6-ジメナルヘブナル、7,7-ジメナルヘ プテル、1,1ージメテルオクチル、2,2ージ メチルオクチル、3,3ージメチルオクテル、 1.1-ジメナルノエル、2,2-ジメチルノニ ル、8,3-ジメナルノコル、1,1-ジメナル デカニル、2,2-ジメチルデカニル、3,3-ジメチルデカニル、1 - 1 - 2 - 2 - テトラメチ ルペンチル、1、1、3、3ーテトラメナルペン サル、1,1,2,2-テトラメナルヘキシル、

ん、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘブチル、オ クチル。ドデシル等をあげることができる。さら 化R,又はR,が表わす炭素数3~14個の分岐 アルキル苔の例としては、イソプロピル、エープ ナル、モープナル、 lso ープナル、2ーメチルペ ンナル、3ーメナルペンナル、4ーメナルペンチ ル、1ーメナルペンナル、1ーメナルヘキシル、 **ミーメチルヘキシル、ミーメチルヘキシル、モー** メナルヘキシル、ミーメナルヘキシル、1 ーメナ ルヘブナル、2~メナルヘブナル、3~メナルヘ ブチル、4ーメチルへブチル、5ーメチルへブチ ル、6ーメナルヘブナル、<del>4ー・メチルー・ブチルマ</del> 1ーメテルオクテル、2ーメテルオクテル、3ー メナルオクナル、4ーメナルオクナル、5-メナ ルオクテル、5ーメテルオクテル、7ーメテルオ クテル、1ーメテルノニル、1ーメナルデカニル、 2ーメテルノユル、2ーメチルデカニル、1、1 ージメナルプナル、2,2ージメチルプチル、

1 , 1 , 3 , 3 - ナトラメチルヘキシル、2 , 2 , 3 , 3 - ナトラメチルヘキシル等をあげることが できる。

R3 又はR4 か-Z-A2 である場合の具体的な例としては、フエニル、P-クロロフエニル、P-ブロモフエニル、P-ブルオロフエニル、3・4ージクロロフエニル、M-フルオロフエニル、M-トリフルオロメチルフエニル、P-ドリフルオロメチルフエニル、P-ドリフルオロメチルフエニル、P-ドリンル、3・4ージメトキンフエニル、P-ブナルフエニル、P-ブナルフエニル、P-ブロビルフエニル、P-ブナルフエニル、3・4ージメテルフエニル、2・4ージメテルフエニル、3・4ージメテルフエニル、4ーピフエニリル、ベンジル、P-メテルマンジル、P-メテルベンジル、P-メテルベンジル、P-メテルベンジル、P-メテルベンジル、P-メテルベンジル、P-メテルベンジル、P-メテルベンジル、P-メテルベンジル、P-メテルベンジル、P-エテルベン

## 特開昭62-265279 (6)

ジル、リープロピルペンジル、リーユトロペンジ ル、3,4-ジクロロペンジル、4-メチルペン ジル、α、α'ージメテルペンジル、フエネテル、 pークロロフエネチル、pープロモフエネチル、 pーフルオロフエネチル、m-クロロフエネチル、 ローフルオロフエネテル、 α ークロロフエネテル、 Pーメナルフエネチル、Pーメトキシフエネテル。 3 . 4 - ジメトキシフエネナル、p - エチルフェ ネチル、αーメナルフエネナル、βーメナルフェ ネチル、α , α' ージメナルフエネナル、β , β' ー **ジメチルフエネチル。3-フエユルブロビル、** 3-(p-クロロフエニル)プロビル、3-(p-フルオロフエニル)プロビル、3~(p-プロモ フエニル) プロビル、3-(m-/ロロフエエル) プロビル、3-(3,4-ジクロロフエニル)プ ロピル、1-(p-トリル)プロピル、3-(p-エナルフエコル)プロピル、4ーフエニルプテル、 4-(9-クロロフエユル)プチル、4-(3。

イージクロロフエエル) ブテル、イー(p-トリ
ル) ブテル、5 ーフエニルベンテル、α、α'ージメテ
ルーpークロロフエネテル、α、α'ージメテルー
Dープロモフエネテル、α、α'ージメテルー
Dーフルオロフエネテル、α、α'ージメテルー
ロークロロフエネテル、α、α'ージメテルー
ロークロフエネテル、α、α'ージメテルー
ロークロフエネテル、α、α'ージメテルー
ローフルオーステル、α、α'ージメテルー
ローフルオーステル、α、α'ージメテルー
ローステルフエネテル、α、α'ージメテルー
トリフルオロメテルフエネテル、α、α'ージメテルー
レーノーステルフエネテル、α、α'ージメテルー
ローメテルフエネテル、α、α'ージメテルー
ローノーステルフエネテル、α、α'ージメテルー
ローノーステルフエネテル、α、ロ'ージメテルー
ローフエニル
ブテル等をあげることができる。

 $R_3$  又は  $R_4$  が  $-Z-R_7$  である具体的な例としては、例えば、シクロペンテル、シクロヘキシル、シクロヘブテル、シクロドデシ

ル、シクロベンナルメチル、シクロヘキシルメチ ル、ソクロヘブテルメチル、ソクロドデシルメチ ル、シクロベンナルエチル、シクロヘキシルエチ **ル、シクロヘブテルエテル、シクロペンチルブロ** ビル、シクロヘキシルプロビル、シクロペンチル ブナル、シクロヘキシルプナル。シクロヘキシル ベンナル、ユーメナルシクロベンナル、3-メナ ルシクロペンチル、2ーメチルシクロヘキシル-3ーメナルシクロヘキシル、4ーメナルシクロヘ キシル、2ーメナルシクロヘブナル、8ーメナル シクロへブチル、リーメナルーシクロへブテル、 4ーメチルーンクロオクチル、2ーエナルシクロ ベンチル、ミーエチルシクロベンチル、2ーエチ ルンクロヘキシル、8-エテルシクロヘキシル。 4 - エチルシクロヘキシル、2 - エチルシクロヘ プテル・2 - エナルシクロオクチル、3 - エナル シクロオクナル、ユーメチルシクロペンチルメナ ル、ヨーメチルンクロベンチルメチル、2ーメチ

ルシクロヘキシルメチル、3ーメチルシクロヘキ シルメテル、イーメテルシクロヘキシルメテル、 2ーメナルシクロへブナルメナル、3ーメナルシ クロヘブナルメナル、2 - メナルシクロオクナル メナル、2-(2-メナルシクロペンチル)エチ ル、2-(3-メナルシクロペンナル)エナル、 2-(2-メナルシクロヘキシル)エチル、2-( 3ーメナルシクロヘキシル) エテル、2 - ( 4 -メナルシクロヘキシル)エナル、2-(2-メナ ルシクロヘブテル)エチル、2-(2-メチルジ クロオクテル)エテル、3-(2-メナルシクロ ペンチル)プロビル、3-(3-メチルシクロペ ンナル) プロビル、3-(8-メチルシクロヘキ シル)プロビル、3-(3-メテルシクロヘキシ ル)プロビル、3-(4-メチルシクロヘキシル) プロビル、5 - (2 - メチルシクロペンチル) ベ ンチル、2ーエチルシクロペンテルメチル、8-エナルシクロペンナルメナル、2-エナルシクロ

### 特開昭62-265279 (7)

ヘキシルメナル、ミーエナルシクロヘキシルメチ ル、4ーエチルシクロヘキシルメチル、2-エチ ルシクロヘブナルメチル、3-メチルシクロヘブ チルメチル、2-エテルシクロオクチルメチル、 2 ~ ( 2 ~ エチルックロペンチル) エチル、2 ~ (3-エチルシクロペンチル)エチル。2-(4 ーエチルシクロヘキシル)エチル、2ー(2ーエ ナルシクロヘブナル)エナル、2-(2-エチル シクロオクチル)エチル、3-(2-エチルシク ロベンチル)プロビル、3~(3~エチルシクロ ペンチル)プロピル、3-(2-エチルシクロへ キシル)プロピル、3-(3-エチルシクロヘキ シル)プロピル、3-(4-エチルシクロヘキシ ル)プロピル、5-(2-エチルシクロペンチル) ペンチル、5-(2-エチルシクロペンチル)ペ ンチル、シクロプロピル、シクロプチル、2,3 ージメチルシクロプロピル、2,4ージメチルシ クロプナル、3.3-ジメナルシクロプナル、シ

クロペンチルジメチルメチル: シクロヘキシルジ メナルメチル、シクロオクチルジメチルメチル、 2-ショロペンチルー1、1-ジメチルエチル、 2-シクロヘキシルー1、1-ジメチルエチル、 2-シタロオクナルー1,1-ジメナル、2-シ クロドデシルー1 。1 ージメナルエチル、3 ーシ クロペンチルー1,1ージメチルプロビル、3-シクロヘキシルー1 , 1 - ジメチルプロピル、3 ージクロオクナルー1、1ージメチルプロビル、 4-シクロペンチルー1、1-ジメチルプチル。 4ーシクロヘキシルー1,1-ジメチルプチル、 4-シクロオクチルー1,1-ジメテルプチル、 2-シクロベンチルー2,2-ジメチルエチル、 2-シクロヘキシルー2、2-ジメチルエチル、 2-シクロオクナルー2、2-ジメナルエナル等 をあげることができる。

 $B_3$  が  $-C_4H_{24}$   $-C = C - R_8$  であらわされる場合 の具体的な例としては、2 - ペンチェル、3 - ペ

ンチコル、2ーヘキシコル、3ーヘキシコル、4 ーヘキシコル、2ーヘブナコル、3ーヘブチコル、 4-ヘプチニル、5-ヘプチニル、2-オクチニ ル。3~オクチニル、4~オクチニル、5-オク チコル、6ーオクチコル、2ーノニコル、8ーノ 22N. 4 - 122N. 5 - 122N. 6 - 12ニル、1-ノニニル、1-メナル-2-ペンチニ ル、1-メチル-3-ペンチニル、1-メチル-2-ヘキシコル、1-メナル-3-ヘキシコル、 1-メチルー4-ヘキシニル、1-メチルー2-ヘプチコル、1ーメチルー3ーヘプチコル、1ー メチルー4ーヘブチニル、1ーメチルー5ーヘブ ナニル、1ーメチルー2ーオクチニル、1ーメチ ルー3-オクテニル、1-メチル-4-オクチニ ル、1ーメチルー5ーオクチニル、1ーメチルー 8ーオクチニル、ミーメチルー2ーノニニル、1 ーメチルーコーノニニル、1ーメチルー4ーノニ ニル、1ーメナルー5ーノココル、1ーメチルー

6-ノエコル、1,1-ジメナル-2-ペンチニ ル、1,1-ジメチル-3-ペンチニル、1,1 ージメチルー 2 ーヘキシコル、1、1 ージメチル - 3 - ヘキシニル、1、1-ジメチルー4-ヘキ シニル、1,1ージメチルー2ーヘブチニル、 1,1-ジメチルー3-ヘブチコル、1,1-ジ メチルーもーヘプチニル、1,1-ジメデルー5 ーヘブチュル、1・1-リメチルー2-オクチュ ル、1,1-ジメナルー3-オクチコル、1,1 ージメチルー4ーオクテニル、1,1ージメチル - 5 - オクチコル、1 , 1 - ジメナル - 6 - オク ナニル、1 、1 - ジメチルー 2 - ノニニル、1 、 1 ージメナルー 3 ーノニニル、1 , 1 ージメナル ー 4 ー ノニニル。 1 、 1 ー ジメナルー 5 ー ノニコ ル、2、2ージメナルー3ーペンチニル、2、2 ージメチルー3ーヘキシュル、2,2ージメチル ー4ーヘキシニル、2、2ージメチルー3ーヘブ チニル、2,2-ジメチルー4-ヘブチニル符を

#### 特開昭62-265279(8)

あげることができる。

R<sub>1</sub> か-C<sub>1</sub>H<sub>24</sub>-O-R<sub>4</sub> で表わされる場合の具 体的な例としては、メトキシメテル、エトキシメ ナル。プロポキシメチル、プトキシメチル、ュー ベンチルオキシメナル、ローヘキシルオキシメチ ル、ジメテルメトキシメテル、ジメチルエトヰシ メチル、ジメチルプロポキシメチル、ジメチルブ トキシメナル、ジメナルーューベンテルオキシメ テル、ジメナルーローヘキシルオキシメチル、イ ソプロポキシメテル、mープトキシメテル。jeo ープトキシメナル。モープトキシメナル。(1、 1ージメナルブトキシ)メナル、2ーメトキシエ ナル、2~エトキシエナル、8-プロポキシエナ ル、2ープトキシエテル、2-n-ペンテルオキ シエテル。2-ューヘキシルオキシエテル、1.・ リージメナルーユーメトキシエナル。1 . 1 ~ ジ メナルー2ープロポキシエチル、1,1ージメチ ルー2ープトキシエチル、1,1ージメチルー2

- 1 - ペンテルオキシエテル、1 , 1 - ジメテル - 2 - n - ヘキシルオキシエナル。3 - メトキシ プロピル、3 - エトキシプロピル、3 - プロポキ シブロビル、3ープトキシブロビル、8ーペンチ ルオキシブロビル。 3 - n - ヘキシルオキシブロ ビル、1、1-ジメチルー3-メトキシプロビル、 1,1-ジメナルー3-エトキシブロビル、1, 1-ジメナルー3ープロポキシブロビル、1,1 ージメチルー3ープトキシブロビル。 1 , 1 ージ メナルー3ーローペンナルオキシブロビル。2ー イソプロポキシエナル、2 - 出ープトキシエチル。 2-1-プトキシエナル、1-メチルーは-メト キシエテル、1 ャメテルー2 ーエトキシエチル、 1ーメナルー2ープロポキシエナル、1ーメナル - 2 - プトキシエチル、シクロペンチルオキシメ ナル、シクロヘキシルオキシメナル、シクロペン ナルオキングメナルメナル、シクロヘキシルオキ ンジメナルメテル。(2,5-ジメナルシクロベ

ンチルオキシ)メナル、(3、4ージメナルシク ロペンテルオキシ)メテル、イイーメテルシクロ ヘキシルオキシ)メナル。(2,6ージメナルシ クロヘキシルオキシ)メチル、(2,2,6,6-ナトラメナルシクロヘキシルオキシ)メナル。ジ メナル(3,4ージメナルシクロペンチルオキシ) メチル、ジメチル(ィーメチルシクロヘキシルオ キシ)メチル、2~(シクロペンチルオキシ)エ ナル、2-(シクロヘキシルオキシ)エテル、 1,1-ジメナル-2-(シタロペンチルオキシ) エナル、1・1ーツメナルー2ー(シクロヘキシ ルオキシ)エチル、3ーシクロベンテルオキシブ ロビル、3ーシクロヘキシルオキシブロビル、 1 . 1 - ジメチルー 8 - シクロペンチルオキシブ ロビル、1、1-ジメチルー3-シクロヘキシル オキシブロビル、フエノキシメチル、p-クロロ フエノキシメテル、mークロロフエノキシメテル、 2 、4 - ツクロロフエノキシメチル、 3 , 4 - ツ

クロロフエノキシメチル、pープロモフエノキシ メナル、mープロモフエノキシメナル、2,4-**ジブロモフエノキシメナル。3,4-ジブロモフ** エノキシメナル。p-フルオロフエノキシメナル。 m-ブルオロフエノキシメチル。o-フルオロフ エノキシメチル。p~トリフルオロメチルフエノ キシメチル。m-トリフルオロメチルフエノキシ メチル: ロートリフルオロメチルフエノキシメチ ル、pーニトロフエノキシメナル、pーシアノフ エノキシメチル、ヮーフエニルフェノキシメチル、 pーメチルフエノキシメチル。mーメチルフエノ キシメチル、ローメチルフエノキシメチル、ロー メトキシフエノキシメチル、m -メトキシフエノ キシメナル。ローメトキシフエノキシメチル。ジ メチルフエノキシメナル、ジメチル(p-クロロ フエノキシ)メチル、ジメチル(m-クロロフェ ノキシ)メチル、ジメチル(2,4ージクロロフ エノキシ)メチル、ジメチル(3、4-ジクロロ

#### 特別昭62~265279(9)

フェノキシ)メテル、ジメテル(p-ブロモフエ ノキシ)メチル、ジメチル(mープロモフエノキ シ)メテル、ジメチル(2,4ージプロモフエノ キシ)メチル、ジメチル(3.4-ジプロモフエ ノキシ)メチル、ジメチル(リーフルオロフエノ キシ)メナル、ジメチル(mーフルオロフエノキ シ)メチル、ジメチル(αーフルオロフエノキシ) メチル、ジメチル(p~トリフルオロメチルフエ ノキシ)メナル、クメナル(m - トリフルオロメ ナルフエノキシ)メチル、ジメテル(o~トリフ ルオロメチルフエノキシ)メチル、ジメチル(p ーコトロフエノキシ)メチル、ジメチル(p-シ アノフェノキシ)メチル、ジメチル(p-フエュ ルフエノキシ)メチル。ジメチル(pーメチルフ エノキシ)メチル、ジメチル(mーメチルフエノ キシ)メテル、ジメチル(οーメチルフエノキシ) メチル。 ジメチル(p-メトキシフエノキ シ)メ ナル、ジメナル(mーメトキシフエノキシ)メチ

ル、ジメチル(o-メトキシフエノキシ)メチル、 2-フエノキシエテル、2-(ワークロロフエノ キシ)エチル、2ー(m~クロロフエノキシ)ェ チル、2-(3・4-ジクロロフエノキシ)エチ 2-(p-プロモフエノキシ)エチル、2-(m ープロモフエノキシ)エテル、2~(2,4-ジ プロモフエノキシ)エテル、2~(3、4~リブ ロモフエノキシ)エチル、2 - ( p - フルオロフ エノキシ)エチル。 2 - ( m - フルオロフエノキ シ)エチル、2-(0-フルオロフエノキシ)ェ ナル、2 - ( p - トリフルオロメチルフエノキシ) エナル、2~(m~トリフルオロメチルフェノキ シ)エチル。2-(ロートリフルオロメチルフエ ノキシ)エテル、2~( p~ユトロフェノキシ) エチル、2~(p-シアノフエノキシ)エチル、 2-(リーフエニルフエノキシ)エチル、2-(p-メチルフエノキシ)エチル、2-(m-メ

テルフエノキシ)エチル、2 - ( o ーメチルフエ ノキシ)エチル、2 - ( p - メトキシフエノキシ) エチル、2 - ( m - メトキシフエノキシ) エチル、 2 - ( o - メトキシフエノキシ) エチル、3 - フ エノキシブロビル、1、1 - ジメチルー3 - フエ ノキシブロビル、メチルフエノキシメチル、1 -メチルー2 - フエノキシエチル、1 - メチルー3 - フエノキシブロビル等をあげることができる。

 $R_4$ が-( $CH_2CH_2O$ ) $_B$ - $CH_3$  である具体的な例としては、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2O$ - $CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-(CH_2CH_2O)_3CH_3$ 、 $-(CH_2CH_2O)_4CH_3$ 、 $-(CH_2CH_2O)_3CH_3$ 、をあげることができる。

 $R_4$ が $-Z-R_{10}$ である具体的な例としては、  $\alpha-t \supset + \nu$ 、  $\beta-t \supset + \nu$ 、  $2-\ell \cup \cup \nu$ 、  $3-\ell \cup \cup \cup \nu$ 、  $\alpha-j \cup \nu$ 、  $\beta-j \cup \nu$ 、  $\alpha-j \cup \nu$ 、  $\beta-j \cup \nu$ 、  $\alpha-j \cup \nu$ 、  $\beta-j \cup \nu$ 、  $\alpha-j \cup \nu$   $\beta-j \cup \nu$ 

 $R_4$ が $-C_4H_{24}COOR_{11}$ をあらわす具体的な例 としては、メトキシカルポニルメチル、エトキシ カルポニルメチル、プロポキシカルポニルメチル、

## 特開昭62-265279(10)

1 ーメトキシカルポコルエチル、1 ーエトキシカルポコルエチル、1 ープロポキシカルポコルエチル、2 ーメトキシカルポコルエチル、2 ーエトキシカルポコルエチル。3 ープロポキシカルポコルエチル。3 ーメトキシカルポコルプロビル、5 ーエトキシカルポコルプロビル等をあげることができる。

Q R4か-CH-C-R13をあらわず具体的な例とし R12 では、フエナシル、Dープロモフエナシル、Dーニトロフエナシル、Dーフエュルフエナシル、D ーペンズアミドフエナシル、2-ナフトイルメテ ル、ローペンソイルフエナシル等をあげることが できる。

本発明によつて得られる前記一般式で扱わされる化合物は、N・A・Nelson らによつて提案されたプロスタグランジンおよびプロスタサイクリン類似体の命名法を参考にして命名されている[N・

構造を有する PG I<sub>2</sub> の 助導体の 命名についての A 採用するものとする。この 若本化合物を 的配文献 の 命名法に 従つて 命名すれば 9 ー デオ + シー 2', 9 α ー エポ + シー 5 , 6 , 7 ー ト リノルー 4 , 8 ー イ ンター m ー フエニレン PGF ια となる。

本明細智においては、前述のように 8 、6 、7 ートリノルー 4 、8 ーインターローフエニレン PGI 2 なる略式会名法によつて命名する。その他の点については前配文献の諸規則に従つて命名してある。

ちなみに前記文献による命名法も略式命名法で あり、IUPACの正式命名法に従うとシタロペン メ[b]ペンソフラン環を置換券として命名される。

|H-シクロペンタ(b] ペンジフラン

A. Nelson, J. Med. chem., <u>1.7</u>, 911 (1974) およびR.A. Johnson, D.R. Morton, N.A. Nelson, Prostaglandins, <u>1.5</u>, 737(1978) 於用]

一連の化合物のうち最も基本となる化合物(本 発明には含まれない)は次式に示すもので、式に 示すように番号を付して、B、G、7ートリノル ー 6、8ーインターmーフエニレン PGI<sub>2</sub> と命名 する。

この命名は前記文献から合理的に命名されるものではないが、禁難をさけるために、シクロペンタ [b] ペンソフラン骨格を有する本発明の特異な

本発明の化合物の命名をその化合物の構造式と ともに以下に例示する。

- 2~5~6,7ーナトラノルーもーオキサーも。 3~1ンターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>

### 特開昭 62-265279 (11)

15-シクロヘキシル-2,5,6,7,16, 17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ -4,8-インターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>

1 6 . 1 5 - ジメチルー 2 0 a , 2 0 b - ジホ

15-エピー3-デカルボキシー3-ヒドロキ ンメテルー16-メテルー20s,20b-ジホ モー2.5,8.7-テトラノル-4-オキサー 18,18,19,19-テトラヒド $\alpha$ -4.8 -1ンターmーフエニレンPGI $_2$ ,11-アセタート

本発明の化合物の具体的な例をこの命名法に従って列記すると、R<sub>3</sub>が厚鎖又は分岐アルキルである場合については、

2 , 5 , 6 , 7 , 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - オク メンルー 4 - オ キサー 4 , 8 - インター m - フエ モー2 , 5 , 6 , 7 ーテトラノルー4ーオキサー
4 , 8 ー 1 ンターmーフエニレン PGI z メテルエステル
COOH

16-シクロヘキシルー16-メナルー15-オキソー2,5,6,7,18,19,20-ヘ ブタノルー3,3,4,4-ナトラデヒドロー4, 8-インターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>,11-アセ タート (以下余白)

= V Y PGI 2

2,5,6,7,18,19.20-ヘブタノル
- 4-オキサー 4,8-1ンターmーフエニレン
PGI2
2,5,6,7,19.20-ヘキサノルー4ー
オキサー 4,8-1ンターmーフエニレン PGI2
2,5,6,7,20-ベンタノルー4ーオキサー
- 4,8-1ンターmーフエニレン PGI2
2,5,6,7-アトラノルー4ーオキサー 4,8-1ンターmーフエニレン PGI2
20まーホモー2,5,6,7ーテトラノルー4ーオキサー 4,8-1ンターmーフエニレン PGI2
20まーホモー2,5,6,7ーテトラノルー4ーオキサー 4,8-1ンターmーフエニレン PGI2
20ま,20b-ジホモー2,5,6,7ーテトラノルー4ーオキサー 4,8-1ンターmーフエニレン PGI2
20ま,20b,20c-トリホモー2,5,6,7ーテトラノルー4ーオキサー 4,8-1ンター

m-フェコレン PGI2

## 特開昭62-265279 (12)

20a,20b,20c,20d-テトラホモー
2,5,6,7-ナトラノルー4ーオキサー4。
8-4ンターm-フェニレンPGI2
30a,20b,20c,20d,20e-ベン
タホモー2,5,6,7-ナトラノルー4ーオキ
サー4、8-4ンターm-フェニレンPGI2
20a,20b,20c,20d,20e,20f
ーヘキサホモー2,5,6,7-ナトラノルー4
ーオキサー4、8-4ンターm-フェニレンPGI2
20a,20b,20c,20d,20e,20f。
20gーヘブタホモー2,5,6,7-ナトラノ
ルー4ーオキサー4、8-4ンターm-フェニレンPGI3

- 4 - オキサー 4 、8 - インターm - フエェレン PGI<sub>2</sub> 1 8 - メチルー 2 、5 、8 、7 、1 9 、2 0 - ヘ

オサノルー 4 - オキサー 4 , 8 - インター m - フ

1 6 - メナルー 2 0 s , 2 0 b , 2 0 o , 2 0 d ,
2 0 o - ペンタホモー 2 , 5 , 6 , 7 - ナトラノ
ルー 4 - オキサー 4 , 8 - インターmーフエコレ
ンPGI 2

1 6 - メテルー 2 0 a , 2 0 b , 2 0 c , 2 0 d , 2 0 a , 2 0 f , 2 0 g - ヘプタホモー 2 , 5 , 6 , 7 - テトラノルー 4 - オキサー 4 , 8 - イン ターmーフエニレン PGI<sub>2</sub>

1 7ーメテルー2 , 5 , 6 , 7 , 1 9 , 2 0 ーへ ササノルー 4 ーオキサー 4 , 8 ーインターmーフ エエレン PGI 2

1 Tーメテルー2 , 5 , 6 , 7 , 2 0 ーペンタノ ルー4 ーオキサー4 , 8 ー1 ンターmーフエニン ンPGI<sub>2</sub> エニレン PGI,

1 6-メチルー 2 , 5 , 6 , 7 , 2 0 ーペンタノ ルー 4 ーオキサー 4 , 8 ーインターmーフエコレ ンPGI 2

1 8 - メナルー 2 , 5 , 6 , 7 - ナトラノルー 4 - オキサー 4 , 8 - インターm - フエニレン PGI 2 1 8 - メナルー 2 0 a - ホモー 2 , 5 , 6 , 7 - ナトラノルー 4 - オキサー 4 , 8 - インターm - フエニレン PGI 4

1 8 - メチルー 2 0 a , 2 0 b - ジホモー 2 , 5 , 5 , 7 - ナトラノルー 4 - オキサー 4 , 8 - 4 ン チーm - フエニレン PGI 2

1 6-メナル-20 a , 20 b , 20 c - トリホ モー2 , 5 , 6 , 7-ナトラノル-4-オキサー 4 , 8-インターm-フエコレン PGI<sub>2</sub> 1 6-メナル-20 a , 20 b , 20 c , 20 d ーナトラホモー2 , 5 , 6 , 7-ナトラノル-4

1 7 - メナルー 2 , 5 , 6 , 7 - テトラノルー 4 - オキサー 4 , 8 - インターm - フエニレンPGI 2 1 7 - メナルー 2 0 a - ホモー 2 , 5 , 6 , 7 -

ーオキサー4 、8 ーインターmーフエコレンPGI2

ナトラノルー4ーオキサー4,8 ーィンターmーフエニレン PG I g

1 7-メチルー2 0 a , 2 0 b - ジホモー2 , 5 , 6 , 7 - ナトラノルー 4 - オキサー 4 , 8 - 4 ン ターm - フエニレン PGI<sub>2</sub>

1 7 - メテル・2 0 a , 2 0 b , 2 0 c - トリホ モー2 , 5 , 6 , 7 - テトラノルー 4 - オギサー 4 , 8 - インダーm-フエニレン PGI<sub>2</sub>

4 . 8 - インターm - フエニレンPGI<sub>2</sub>
1 7 - メテルー 2 0 & . 2 0 b . 2 0 c . 2 0 d
- テトラホモー 2 . 8 . 6 . 7 - テトラノルー 4
- オキサー 4 . 8 - インターm - フエニレンPGI<sub>2</sub>
1 7 - メテルー 2 0 & . 2 0 b . 2 0 c . 2 0 d .
2 0 c - ペンタホモー 2 . 5 . 8 . 7 - テトラノルー 4 - オキサー 4 . 8 - インターm - フエニレ

POI.

#### 特開昭62-265279 (13)

1 7 - メナルー 2 0 s . 2 0 b . 2 0 c . 2 0 d .
2 0 c . 2 0 f - ヘ キサホモー 2 . 5 . 5 . 7 ナトラノルー 4 - オキサー 4 . 8 - インターmー
フエニレン PGI<sub>2</sub>
1 7 - メナルー 2 0 s . 2 0 b . 2 0 c . 2 0 d .
2 0 c . 2 0 f . 2 0 g - ヘブタホモー 2 . 5 .
6 . 7 - テトラノルー 4 - オキサー 4 . 8 - イン
メーmーフエニレン PGI<sub>2</sub>
1 8 - メナルー 2 . 5 . 6 . 7 . 2 0 - ベンタノルー 4 - オキサー 4 . 8 - インメアGI<sub>2</sub>

1 8 - メナルー 2 . 5 . 6 . 7 - ナトラノルー 4 - オキサー 4 . 8 - インターm- フエュレン PGI 2 1 8 - メナルー 2 0 s - ホモー 2 . 5 . 6 . 7 - ナトラノルー 4 - オキサー 4 . 8 - インターmーフエニレン PGI 2

1 8 - メチルー 2 0 a . 2 0 b - ジホモー 2 , 5 . 5 , 7 - ナトラノルー 4 - オギサー 4 , 8 - 4 ン ターmーフエニレンPGI<sub>2</sub>

18-メテル-20a.20b.20c-トリホモ-2.5.6.7-テトラノル-4-オギサー
4.8-1ンターm-フエコレンPGI<sub>2</sub>
18-メテル-20a.20b.20c.20d
-テトラホモ-2.5.6.7-テトラノル-4

ーナトラホモー2、5、6、7ーナトラノルー4 ーオキサー4、8 - インターmーフエニレンPGI<sub>2</sub> 18ーメナルー20a、20b、20c、20d、 20eーペンタホモー2、5、6、7ーナトラノ ルー4ーオキサー4、8ーインターmーフエニレ ンPGI<sub>2</sub>

18-メナル-20 a . 20 b . 20 c . 20 d . 20 e . 20 f . 7 - サナラノル-4-オキサー4 . 8-1ンターm-フエニレンPGI2

18-メナルー20 a . 20 b . 20 c . 20 d .
20 a . 20 f . 20 g ーヘプタホモー2 . 5 .
6 . 7-ナトラノルー4-オキサー4 . 8-イン

メーカーフエニレン PGI:

19-メチル-2、8、6、7-テトラノル-4
-オキサー4、8-インターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>
19-メチル-20a-ホモ-2、5、6、7ナトラノル-4-オキサー4、8-インターmフエニレンPGI<sub>2</sub>

1 9 - メナルー 2 0 a . 2 0 b - ジホモー 2 , 5 ,
6 . 7 - テトラノルー 4 - オキサー 4 , 8 - 4 ン
ターmーフエコレン PGI 2

1 9 ーメナルー 2 0 a 、 2 0 b 、 2 0 c ートリホ モー 2 、 8 、 6 、 7 ーナトラノルー 4 ー オキサー 4 、 8 ー 4 ンターm ーフエニレン PGI<sub>2</sub>

19 - メテルー 2 0 8 . 2 0 b . 2 0 c . 2 0 d ー テトラホモー 2 . 5 . 6 . 7 - テトラノルー 4 ー オキサー 4 . 8 - m - フエコレン PGI 2

1 9 - メナルー 2 0 a 、 2 0 b 、 2 0 c 、 2 0 d 、
2 0 e - ペンタホモー 2 、 5 、 6 、 7 - ナトラノ
ルー 4 - オキサー 4 、 8 - 1 ンターエーフエニレ

> PGI.

19-メチルー20a,20b,20c,20d.
20c,201-ヘキサホモー2、5、6、7ーナトラノルー4-オキサー4、8-1ンターmーフエニレンPGI2

19-メナル-20 a . 20 b . 20 c . 20 d .
20 c . 20 f . 20 g -ヘアタホモ-2 . 5 .
6 . 7-ナトラノル-4-オキサー4 . 8-インターm-フエニレン PGI 2

2 0 - メチルー 2 0 8 - ホモー 2 , 5 . 6 . 7 -テトラノルー 4 - オやサー 4 . 8 - インターmー フエニレン PGI 2

20-メナルー201.20b-ジホモー2,5,6,7ーナトラノルー4ーオキサー4,8ーインターmーフエユレンPGI2

2 0 - メチルー 2 0 n , 2 0 b , 2 0 c - トリホモー 2 , 5 , 8 , 7 - テトラノルー 4 - オキサー
4 , 8 - 1 ンター m - フェニレン PG I 2

## 特開昭 62-265279 (14)

2 0 - メナルー 2 0 s . 2 0 b . 2 0 c . 2 0 d ー ナトラホモー 2 . 5 . 6 . 7 - ナトラノルー 4 ー オキサー 4 . 8 - インターm - フエエレン PGI 2 2 0 - メナルー 2 0 a . 2 0 b . 2 0 c . 2 0 d . 2 0 e ーペンタホモー 2 . 5 . 6 . 7 - ナトラノ ルー 4 - オキサー 4 . 8 - インターm - フエユレ ン PGI 2

2 0 - メチルー 2 0 a . 2 0 b . 2 0 c . 2 0 d .
2 0 c . 2 0 f - ヘキサホモー 2 . 5 . 6 . 7 テトラノルー 4 - オキサー 4 . 8 - 4 ンター m フエニレン PG I 2

2 0 - メナルー 2 0 a , 2 0 b , 3 0 c , 2 0 d ,
2 0 c , 3 0 f , 2 0 g - ヘブタホモー 2 , 5 ,
6 , 7 - テトラノルー 4 - オキサー 4 , 8 - 4 ン
メーm - フエニレン PGI 2

2 0 a ーメテルー 2 0 a , 2 0 b ージホモー 2 , 8 , 8 , 7 ーナトラノルー 4 ーオキサー 4 , 8 ー 1 ンターm ーフエニレン PGI 2

20b-メナルー20a,20b,20c-トリホモー2。5,6、7-ナトラノルー4-オキサー4、8-インターm-フエコレンPGI<sub>2</sub>
20b-メナルー20a,20b,20c,20d
ーナトラホモー2、5、6、7-ナトラノルー4
ーオキサー4、8-インターm-フエコレンPGI<sub>2</sub>
20b-メナルー20a,20b,20c,20d,
20e-ペンタホモー2、5、6、7-ナトラノ
ルー4-オキサー4、8-インターm-フエエレンPGI<sub>2</sub>

20b-メナル-20a.20b.20c.20d.
20e.20f-ヘササポモ-2,5,6,7ナトラノル-4-オササー4.8-1ンターmフエエレンPGI2

20b-メチル-20a,20b,20c,20d, 20e,20f,20g-ヘブタホモ-2,5, 8.7-ナトラノル-4-オ中サー4,8-1ン ターm-フエエレン PGI<sub>2</sub> 20a-メナル-20a.20b.20e-トリホモ-2.5.6.7-ナトラノル-4-オキサー4.8-インターm-フエエレンPGI2
20a-メナル-20a,20b,20c,20d
ーナトラホモ-2.5.8.7-ナトラノルー4
ーオキサー4.8-インターm-フエエレンPGI2
20a-メナル-20a.20b,20c.20d.
20e-ベンタホモ-2.5.8.7-ナトラノルー4
ルー4-オキサー4.8-インターm-フエコレンPGI2

20a-メナル-20a,20b,20c,20d,
20a,20f-ヘギサホニー2,5,6,7ナトラノル-4-オギサー4,8-4ンターmフエニレンPGI<sub>2</sub>

20 a - メチルー20 a . 20 b . 20 c . 20 d . 20 a . 20 f . 20 g - ヘアタホモー2 . 5 . 6 . 7 - テトラノルー4 - オキサー4 , 6 - 4 ンターエーフエエレン PGI 2

20 c ーメチルー20 a . 20 b . 20 c . 20 d
ーナトラホモー2 . 5 . 6 . 7 ーナトラノルー4
ーオキサー4 . 8 ーインメーmーフエエレンPGI<sub>2</sub>
20 c ーメチルー20 a . 20 b . 20 c . 20 d .
20 e ーペンタホモー2 . 5 . 6 . 7 ーテトラノ
ルー4 ーオキサー4 . 8 ーインターmーフエニレ
ンPGI<sub>2</sub>

20 c -メナル- 20 a , 20 b , 20 c , 20 d ,
20 a , 20 f - ヘキサホモ- 2 , 5 , 6 , 7 プトラノル- 4 - オキサー 4 , 8 - 4 ンターmフエニレン PGI2

20 a - メチルー 20 a , 20 b , 20 a , 20 d .
20 a , 20 f , 20 g - ヘプタホモー 2 , 3 ,
5 , 7 - テトラノルー 4 - オキサー 4 , 3 - イン
メールーフエニレン PGI<sub>2</sub>

2.0 dーメナルー20 a , 20 b , 20 c , 20 d , 20 d , 20 c , 20 d , 20 d

## 特開昭62-265279 (15)

PGI2 20d-1+n-20s, 20b, 20a, 20d. 200.201-~午廿水モ-2.5.6;7-ナトラノルー4ーオキサー4、8ーインターmー フェニレン PGI 2 20d-++~-20a,20b,20e,20d. 20 e . 20 f . 20 g - ~ ブタホモー2 . 5 . 8.7ーテトラノルー4ーオキサー4.8ーイン ターmーフエコレン PGI2 20 e - x + n - 20 m . 20 b . 20 c . 20 d . 20 a . 20 f - ~ + + x = - 2 . 5 . 6 . 7 -ナトラノルー4ーオキサー4 . 8 - インターmー フェコレン PG I : 20 a - x + n - 20 a , 20 b . 20 a . 20 d . 20 a , 20 f , 20 g - ~ T # \* \* - 2 . 5 . 8.7-ナトラノルー4-オキサー4.8-1ン

1 6 . 1 6 - ジメチルー 2 0 a . 2 0 b - ジホモー2 . 5 . d . 7 - ナトラノルー 4 - オキサー 4 . 8 - インターmーフエニレン PGI 2

1 6 . 1 6 - ジメチルー 2 0 a . 2 0 b . 2 0 a - トリホモー2 . 5 . 6 . 7 - ナトラノルー 4 - オキサー 4 . 8 - インターmーフエニレン PGI 2

1 6 . 1 6 - ジメチルー 2 0 a . 2 0 b . 2 0 c . 2 0 d - ナトラホモー 2 . 5 . 6 . 7 - ナトラノルー 4 - オキサー 4 . 8 - インターmーフエニレ

201-1+2-20a, 20b. 20c, 20d.

メーローフエニレン PGI:

PGI2

1 8 . 1 6 - ツメナルー 2 0 a . 2 0 b . 2 0 c .
2 0 d . 2 0 e ーペンタホモー 2 . 5 . 6 . 7 ー
ナトラノルー 4 ーオキヤー 4 . 8 ー 4 ンターmー
フエニレン PGI<sub>2</sub>
1 6 . 1 8 - ジメナルー 2 0 a . 2 0 b . 2 0 c .

1 6 . 1 6 - ジメナルー 2 0 a . 2 0 b . 2 0 c .
2 0 d . 2 0 e . 2 0 f ーヘキサホモー 2 , 5 .
8 . 7 - テトラノルー 4 ーオキサー 4 , 8 ーイン
ターm ーフエニレン PGI 2

20 e . 20 f . 20 g - ~ 7 s x 2 - 2 . 5 . 8.7-テトラノルー4ーオキサー4.8-イン ターmーフエコレン PGI2 16,16-ジメナルー2,5,5,7,18, 19,20-~ アタノルー 4-オキサー 4,8-インターmーフエコレン PGI。 16,16-01+1-2,5,6,7,19, 20-ヘキサノルー4ーオキサー4,8-1ンタ -m-フエニレン PGI, 16,16-ジメナルー2,5,6,7,20-ペンタノルー4ーオキサー4 . 8ーインターmー フェニレンPGI。 16,16-017-0-2,8,5,7-7-7 ノルー4ーオキサー4。8ーインターmーフエニ νν PGI. 18.16-ジメナルー201-ホモー2.5. 8,7ーナトラノルー4ーオキサー4,8ーイン

メー加ーフエニレン PGI.

16,16-0x+~~20 a. 20 b. 20 c. 20d.20 . . 201.20g-~ 75x2-8-インターmーフエニレンPGI. 17,17-ジメナルー2,5,6,7,19. 20-ヘキサノルー4-オキサー4,8-1ンタ ー加ーフエユレン PGI, 17,17-2142-2,5,5,7,20-ペンタノルー4ーオキサー4,8-インダー皿ー フェニレンPGI, 17,17-01+2.5.6.7-+> ノルー4ーオキサー4 . B ーインターm - フエニ レンPGI。 17.17-ジメチルー20エーホモー2.5. 8,7-ナトラノルー4-オキサー4,8-イン ターmーフエニレン PGΙ. 17,17-ジメテルー20±,20b-ジホモー

2,5,6,7-ナトラノルー4-オキサー4.

# 特開昭62-265279 (16)

8-4ンターm-フエエレン PGI<sub>2</sub>
17、17-ジメテル-20a、20b、30c
-トリホモー2、8、8、7-テトラノル-4オキサー4、8-4ンターm-フエニレン PGI<sub>2</sub>
17、17-ジメテル-20a、20b、20c。
20d-テトラホモー2、8、6、7-テトラノル-4-オキサー4、8-4ンターm-フエニレン PGI<sub>2</sub>

17.17-ジメチルー20a.20b,20e.
20d.20eーベンタホモー2.5.6,7ーナトラノルー4ーオキサー4,8ーインターmーフエコレンPGI<sub>2</sub>

17、17-ジメナルー20-a。20b。20c。
20d、20。、20f-ヘキサホモー2。5。
6、7-ナトラノルー4-オキサー4。8-4ン
ターmーフエニレンPGI<sub>2</sub>

17.17-ジメナル-20s.20b.20c. 20d.20e.20f.20g-ヘアタホモー

 $20d-f+7\pi 4-1.8.6.7-f+7/$   $\nu-4-f+f-4.8-4\nu f-m-7\pi - \nu$   $\nu PGI_2$ 

18.18-ジメテル-20a,20b,20c, 20d,20e-ペンタホモ-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-4ンターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>

18,18-ジメナル-20a,20b,20c,
20d,20e,20f-ヘキサホモ-2,5,
6.7-ナトラノル-4-オキサ-4,8-4ン
メーm-フエニレンPGI<sub>2</sub>
18,18-ジメナル-20a,20b,20c,

2 0 d . 2 0 e . 2 0 f . 2 0 g ーヘアタホモー
2 . 5 . 6 . 7 ーナトラノルー 4 ーオキサー 4 .
8 ーインターmーフエニレン PGI 2

19,19-ジメテルー2,8,6,7-テトラ ノルー4-オキサー4,8-インターmーフエニ レン PGI: 8 - インターm - フエエレンPGI<sub>2</sub>
18、18 - ジメテルー 2、5、6、7、20 - ペンタノルー 4 - オキサー 4、8 - インターmーフエニレンPGI<sub>2</sub>

18.18-ジメチルー2.5.8.7-チトラ ノルー4-オキサー4.8-インターmーフエニ レンPGI<sub>2</sub>

1 8 . 1 8 - ジメナルー 2 0 a - ホモー 2 . 5 .
6 . 7 - ナトラノルー 4 - オキサー 4 . 8 - イン
ターローフエコレン PGI 2

18,18-少メナルー204,20b-ジホモー2,5,6,7-ナトラノルー4-オキサー4,8-18-ツメナルー204,20b,20e-トリホモー2,5,6,7-ナトラノルー4-オ

キサー4.8-インターmーフエュレンPGI<sub>2</sub>

18、18-ジメナルー20 a. 20 b. 20 c.

19,19-ジメテルー20s-ホモー2,5,6,7-テトラノルー4-オキサー4,8-イン
メーmーフエニレン PGI:

19,19-ジメナルー20a,20b-ジホモ - 2,5,6,7-ナトラノルー4-オキサー4。 8-インターm-フエエレン PGI<sub>2</sub>

19.19-ジメナル-20a,20b,20c
-トリホモ-2.5.6,7-ナトラノル-4オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI<sub>2</sub>
19.19-ジメナル-20a,20b,20c.
20d-ナトラホモ-2,8,6,7-ナトラノ・ル-4-オキサ-4,8-インターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>

19、19-ジメナル-20&、20b、20c。
20d、20e-ペンタホモ-2、5、8、7-ナトラノル-4-オキサー4、8-4ンターmーフエコレンPGI2

19.19-03+N-20a.20b.20e.

### 特開昭62-265279 (17)

20d, 20a, 201-0++n -- 2.5. 6 . 7 - F > 5 / N - 4 - x + y - 4 , 8 - 1 × ターmーフエニレンPGI。 19.19-01+N-20a,20b.20c. 20d.20e.201.20g-~ 7/\*\* 2.5.5.7-テトラノルー4-オキサー4. 8-インターmーフエニレンPGI。 20.20-ジメチルー201-水モー2.5. 6.7-ナトラノルー4ーオキサー4.8ーイン ターmーフエニレン PGI a 20,20-ジメナルー20a,20b-ジホモ -2.5.6.1ーテトラノルー4ーオキサー4。 8-1ンターmーフエニレンPGI. 20.20-037N-20s,20b.20c ートリホモー2.5.6.7ーテトラノルー4ー オキサー4,8-1ンターm-フエエレンPGI: 20.20-9/FN-202.20b.20c. 20d-ナトラホモー2,5.6,7-ナトラノ

ルー4ーオキサー4,8-4ンターmーフエニレ PGI 2 20.20-9×+~-20a.20b.20c. 20d, 20 . - ペンタホモー 2 . 5 . 6 . 7 -ナトラノルー4ーオキサー4.8ーインターmー フエニレン PGI, 20,2001+n-20a.20b.20c. 20 d, 20 e. 20 1 - ~ + + + - 2, 5. 8.1ーナトラノルーもーオキサーも、8ーイン メーmーフエニレン PGI. 20.20-035FN-202.20b.20c. 201,200,201,208-ヘプタホモー 2.5.8.7-7-> / / / / / - 4 - 4 + + - 4 . 8-インターローフエニレン PGI: 20a,20a-91+20a,20b-9 ホモー2、8、6、7ーナトラノルー4ーオキサ ー4.8-m-インターフエニレンPGI1 20a.20a-ジメチルー20a.20b.

20 a ートリホモー2 . 5 . 5 . 7 ーナトラノル - 4-オキサー4,8-インターm-フエニレン PGI, 20a.20a-ジメテルー20a,20b. 20c.20d-719h2-2.5.6.7-テトラノルー 4 - オキサー 4 、B - インターm-フェニレン PGI, 20 a , 20 a - 9 x + n - 20 a , 20 b . 20c.20d.20e-~>>\*\*\*=-2.5. 6,7-ナトラノルー4-オキサー4,8-4ン メーmーフエユレン PGI, 20a,20a-9×+2-20a,20b. 20c.20d.20e.201-~= + \*\* \*\* --2.5.6.7ーテトラノルー4ーオキサー4. 8-1ンターm-フエニレンPGI, 20a,20a-ジメナル-20a,20b. 20c, 20d, 20a, 201, 20g-~7

タホモー2.5.5.?ーテトラノルー4ーオキ

サー4 。8-インターローフエコレンPGI, 20b, 20b-9x+n-20a, 20b. 20eートリホモー2.5.6.7ーテトラノル ー 4 ー オ キ サ ー 4 。 8 ー イ ン タ ー か ー フ エ ニ レ ン PGI, 20b.20b-93+2-20a.20b. ナトラノルー4ーオキサー4 . 8 - インターm -フエニレンPGI。 20b,20b-91+N-20a,20b. 20c.20d.20eーペンタホモー2.5. 8,7-ナトラノルー4-オキサー4,8-1ン ターmーフエコレン PGI2 20b.20b-ジメナル-20a.20b, 20e.20d.20e.20f-~++\*\*\* 8-インターmーフエニレン PGI, 20b.20b-9x+n-20a,20b.

### 特開昭 62-265279 (18)

タホモー2、5、6、7ーナトラノルーィーオキ サー4.8-インターm-フエニレンPGI。 20c, 20e-9x+~-20a, 20b. 20c, 20d-917 \*\* - 2.5.6.7-ナトラノルー4ーオキサー4、8ーインターmー フエニレン PGI. 20 a . 20 c - ジメナルー20 a . 20 b . 20 c . 20 d . 20 e ーペンタホモー2 . 5 . 6.7ーナトラノルー4ーオキサー4.8ーイン ターローフエコレンPGI。 20 a . 20 a - 9 x + N - 20 a , 20 b . 10c, 20d. 20e. 201-~+yx--2.5.5.7-51711-4-24-4. 8-インターmーフエユレンPGI。 20c,20c-ジメナルー20a,20b. 20c.20d.20a.20f.20r-~7

メホモー2、5、6、7ーナトラノルーモーオキ

20 c. 20 d. 20 e. 20 f. 20 g - ~ 7

サー4.8-インターローフエニレンPGI. 20 d . 20 d ー ジメナルー 20 a . 20 b . 20c.20d.20eーペンタホモー2.5. 6.7ーナトラノルー4ーオキサー4.8ーイ ンターホーフエコレン PGI. 20d,20d-ジメナル-20s.20b. 20c.20d.20e.201-~+サホモー 8-インターmーフエニレン PGI. 20d.20d-93+2-20a.20b. 20c.20d.20e.201.20g-~7 メホモース・5・5・7ーナトラノルーイーオキ サー4.8-インターmーフエニレンPGI. 20.0.20e-ジメナルー20a.20b. 20c, 20d, 20e, 201-~++\*\* 8-インターローフエエレンPQI. 2001200-ジメナル-201,205.

20c, 20d, 20e, 201, 20g-~7 メホモー2、5、6、7ーナトラノルー4ーオキ ナー4 , 8 ーインターmーフエエレンPGI。 201,201-9/FR-20a,20b, 20c, 20d, 20e, 201, 20g-~7 \*\*~-2,5,6,7-+>>/~-4-\*+ サー4 .8-インターmーフエニレンPGI. 18,16,17-19272-2,8,6,7, 19,20-~+サノルー4-オキサー4,8-インターmーフエニレンPGI. 18,16,19-19/10-2,5,6,7, 2 0ペンタノルールーオキナール、8 ーインター mーフエニレン PGI。 16,16,17-19272-2,8,6,7 ーナトラノルー4ーオキサー4 . 8 - インターm ーフエロレンPGI. 16.16.19-1911-1-101-14-

2,5,6,7-ナトラノルー4-オキサー4,

8-1ンターm-フエニレンPGI: 16.16.17-+ 9x+n-20a.20b ージホモー2、5、6、7ーテトラノルー4ーオ キサー4.8-1ンターmーフエニレンPGI. 20 0 - トリホモー2 . 5 . 6 . 7 - テトラノル ー4ーオキサー4。8ーインメーmーフェニレン PGI: 16.16.17-19×+~-20a.20b. 20e.20d-713x4-2.5.6.7-ナトラノルー 4ーオキサー 4 。8 ーインターm~ フエニレン PGI, 18.18.17-19x+2-20a.20b. 20 a . 20 d . 20 e - <> p n = - 2 . 5 . 6,7ーナトラノルーイーオキサーム、8ーイン メーmーフエニレンPGI. 16,16,17-+リメナル-20a,20b. 20c.20d.20e.201-0++\*\*

# 特開昭62-265279 (19)

2,5,6,7-ナトラノルー4-オキサー4.
8-4ンターmーフエニレンPGI<sub>2</sub>
16.15.17-トリメナルー20a,20b,
20c.20d,20+.2.0f,20gーヘブ
タホモー2.5,6,7-ナトラノルー4-オキ
サー4.8-4ンターmーフエニレンPGI<sub>2</sub>
15-メナルー2,5,6,7,17,18,
19.20-オクタノルー4-オキサー4,84ンターmーフエニレンPGI<sub>2</sub>
15-メチルー2,5,6,7,18,19,
20-ヘブタノルー4-オギサー4,8-4ンターmーフエニレンPGI<sub>2</sub>
15-メナルー2,5,6,7,18,19,
20-ヘブタノルー4-オギサー4,8-4ンターmーフエニレンPGI<sub>2</sub>

1 8 - メナルー 2 、5 、6 、7 、2 0 - ベンタノルー 4 - オキサー 4 、8 - インターm - フエニレン PGI 2

15-4+N-201,20b,20e,20d, 200.201-~+ + + + + - 2 . 5 . 6 . 7 -ナトラノルー4ーオキサー4 。8 ーインターmー フェニレンPGI, 15-x+n-201.20b,20c,20d. 20 e , 20 f , 20 g - ~ 7 s n = - 2 , 5 . 8.7ーナトラノルー4ーオキサー4.8ーイン メーmーフエエレンPGI2 20~ヘプタノルー4ーオキサー4、8-インタ - m - フエコレン PGI。 キサノルー4ーオキサー4,8 ーインターmーフ エニレン PGI, 15-17-2.8.6.7,20-4291 ルー4ーオ中サー4 , 8 - インターm-フエニレ

15-エチルー2.5.6.7-テトラノルー4

PGI,

15-14-2.5.8.7-++>/// ーオキサー4.8ーインター加ーフエニレンPGI, 15-17-1-201-1-2,5.6.7-ナトラノルー4ーオキサー4.8ーインターmー フエニレン PGI, 15-メナルー20a,20b-ジホモー2.5, 6.7-ナトラノルー4-オキサー4.8-4ン メーm-フエコレン PGI2 15-メナルー201,206,20e-トリホ モー2,5、6、1ーナトラノルーイーオキサー 4 . 8 - 1 > 5 - m - 7 エコレン PGI. 15-1+~~20a.20b.20c.20d ーナトラホモー2、5、8、1ーナトラノルー4 ーオキサー4。8-1ンメーmーフエコレンPGI2 15-17-20a, 20b, 20c, 20d. 200-ペンタホモー2.5,6.7-ナトラノ ルーリーオキサーリ . 8 ーインターmーフエニレ POI.

ーオキサー4.8-インターmーフエニレンPGI, 15-エチルー201-ホモー2,5,6,7-ナトラノルー(ーオキサー 4 。8 ーインターmー フエニレン PGI, 15-エチルー20m,20b-ジホモー2.5. 8.7-ナトラノルー4-オヤサー4.8-イン ターmーフエユレン PGI。 15-xfn-20a, 20b, 20c-h 1) \* モー2.5,6,7ーナトラノルーィーオキサー 4 . 8 - 1 > 3 - m - 7 x = V > PGI 2 15-x+~-20a.20b,20c,20d ーナトラホモー2、5、8、7ーテトラノルーも ーオキサー4 、8 ーインター加ーフエニレンPGI, 15-x+~-20a,20b,20c,20d. 200-ペンタホモー2.5.6.7-ナトラノ ルー4-オキサー4 、8 -インターローフエニレ PGI2 15-x+n-20a.20b.20c.20d.

#### 特別昭62-265279 (20)

20 . . 20 ( - ヘキサホモ - 2 . 8 . 8 . 7 - ナトラノルー 4 - オキサー 4 . 8 - インターmーフエニレン PGI,

1 5 - エナルー 2 0 a . 2 0 b . 2 0 c . 2 0 d . 2 0 c . 2 0 d . 2 0 c . 2 0 d . 5 o c . 2 0 d . 2 0 c . 2 0 d . 5 o c . 2 0 d . 2

並びにこれらのメナルエステル、エチルエステル、 ブナルエステル、イソプテルエステル、フェニル エステル、ペンジルエステル、フェネチルエステ ル、シクロペンテルエステル、シクロヘキシルエ ステル、シタロヘキシルメテルエステル、フリル メテルエステル、1ーカルポメトキシエステル、 フェナシルエステル、及びリープロモフエナシル エステル等の化合物を挙げることができる。

R<sub>2</sub> が-Z-Ar である場合について列記すると 1 5-フェニル-2, 5, 6, 7, 1 6, 17. 1 8, 1 9, 2 0-ノナノル-4-オキサー4,

18-(2-2007エニル)2.5.8.7. 18.17.18.19,20-/ナノル-4-オキサー4.8-1ンターmーフエニレンPGI: 15-(3-0007 = 2 ) - 2 , 5 , 6 , 7 , 18.17.18.19.20-/+/\*\*-4-オキサー4.8ーインターmーフエニレン PGI。  $15-(4-9\pi\pi7x=n)-2.5.6.7.$ 16,17,18,19,20-/ナノルー4-オキサー4.8ーインターmーフエニレンPGI。 15-(1-70モフエニル)-2,5,8,7, 16,17,18,19,20-/+/~4-オキサー4 . 5 ーィンターmーフエニレンPGI. 18-(3-プロモフエニル)-2.5.6.7. 16.17.18,19.20-/+/~-4-オキサー4.8ーインターmーフエニレンPGI2 15-(4-70-71-22)-1.5.6.7

8-1ンターmーフエニレン PGI.

オキサー4、8-4ンターmーフエニレンPGI<sub>2</sub>
15-(2-フルオロフエニル)-2、5、6、
7、16、17、18、19、20-ノナノルー
4-オキサー4、8-4ンターmーフエエレン
PGI。

1 5 - ( 8 - フルオロフエニル) - 2 , 5 , 6 .
7 , 1 6 , 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ノナノルー
4 - オキサー 4 , 8 - インターm - フエニレン
PGI2

1 5 - ( 4 - フルオロフエニル ) - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 6 , 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ノナノルー 4 - オキサー 4 , 8 - インターm - フェニレン PGI

15-(2-メナルフエニル)-2,5,6,7.
16,17,18,19,20-ノナノル-4オキサー4,8-4ンターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>
15-(3-メナルフエニル)-2,5,6,7,
16,17,18,19,20-ノナノル-4-

オキサー4.8-4ンターm-フェニレンPGI<sub>2</sub>
13-(4-メテルフェニル)-2.5.6.7.
15.17.18.19.20-/ナノルー4オキサー4.8-4ンターm-フェニレンPGI<sub>2</sub>
15-(2-メトキシフェニル)-2.5.6.
7.16.17.18.19.20-/ナノルー
4-オキサー4.8-4ンターm-フェニレン
PGI<sub>2</sub>

16.17.18.19.20-/+/ルー4-

1 5 - ( 4 - メトキシフエコル ) - 2 . 5 . 6 . 7 . 1 6 . 1 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 - ノナノルー 4 - オキサー 4 . 8 - 4 ンターm - フェコレン PGI .

1 8 - ( 4 - 二トロフエニル ) - 2 . 5 . 6 . 7 .
1 6 . 1 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 - ノナノル - 4 - オキサー 4 . 8 - 1 ンターローフエニレン PGI<sub>2</sub>
1 5 - ( 4 - シアノフエニル ) - 2 . 5 . 6 . 7 .
1 6 . 1 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 - ノナノル - 4 - オキサー 4 . 8 - 1 ンターエーフエニレン PGI<sub>2</sub>

### 特開昭 62-265279 (21)

15-(8-トリフルオロメテルフエニル)-2.
5.6.7.16.17.18.19.20-ノ
ナノル-4-オキサー4.8-1ンターm-フエ
ユレン PGI 2

15-(4-トリフルオロメナルフエニル)-2. 5,6,7,16,17,18,19,20-ノ ナノル-4-オキサー4,8-4ンターm-フエ エレン PGI。

1 5 - (2,4-ジクロロフエコル) - 2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノルー4-オキサー4,8-4ンターm-フエコレンPGI。

1 5 - ( 3 , 4 - ジクロロフエコル ) - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 6 , 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ノナノ ルー4 - オキサー4 , 8 - インターm - フエコレ ン PGI 2

1 5-(3,4-ジメテルフエニル)-2,5, 6,7,16,17,18,19,20-ノナノ ルー  $\mathfrak{l}$  ー オキサー  $\mathfrak{l}$  ,  $\mathfrak{s}$  ー  $\mathfrak{l}$  ンター $\mathfrak{m}$  ー フェエレンPGI  $\mathfrak{g}$ 

1 6 - フエニルー 2 , 5 , 6 , 7 , 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - オクタノルー 4 - オキサー 4 , 8 -1 ンターm - フエニレン PGI,

16-(2-クロロフエニル)-2,5,6,7, 17,18,19,20-オクタノル-4-オキ サー4,8-1ンターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>

17.18.19.20-オクタノルー 4-オキサー 4.8-4ンターm-フエニレン PGI.

16-(3-207111)-2,5,8,7,

18-(4-2027 = 2 ) - 2 , 5 , 8 , 7 ,

\*17,18,19,20-オクタノルー4-オキサー4,8-1ンターm-フェニレンPGI,

16-(2-70モフエニル)-2,5,6,7,

17,18,19,20-オクタノルー4-オキ

サー4 、8 ーインターm-フエユレン PGI<sub>2</sub> 16 ー (3 ープロモフエユル) ー 2 、5 、6 、7 、

17.18,19,20-\*/\*/\*/\*\* サー4 、8-インターmーフエニレンPGI。 16-(4-70モフエニル)-2.5.6,7. 17.18.19,20-19212-4-14 サー4 . 8 - インターm - フエニレン PGI2 16~(2-7ルオロフエニル)-2,5,6, 7.17.18.19,20-20/2/2/2-4-オキサー 4 、8 ーインターmーフエコレンPGI2 16-(3-7ルオロフエニル)-2,5,5. 7,17,18,19,20-203/10-4-オキサー4、8-インターmーフエコレンPGI。 16-(4-7ルオロフエニル)-2,5,6. 7,17,18,19,20-109/20-4-オキサー4、8ーインターmーフエニレン PGI: 18-(2-17)-2.8.8.7. 17,18.19,20-2082224-4-24 サー4,8-1ンターローフエコレンPGI2 16-(8-メチルフエニル)-2,5,6,7.

17.18,19,20-403/20-4-24 サー4.8-インターmーフエニレンPGI, 16-(4-メナルフエニル)-2.5.6.7. 17,18,19,20-10/2/2/2-4-2+ サー4.8-インターmーフエニレンPGI。 16-(2-11427222)-2.5.6. 7.17.18.19.20-\*/8/20-4-オキサー4.8-インターローフエユレンPGI, 16-(4-メトキシフエニル)-2,5,8, 7,17,18,19,20-1011/1/2/2-4-オキサー4.8-インダー四ーフエニレンPGI: 16-(4-4-10744)-2,5,6,7, 17,18,19,20-10111-1-1-サー4.8-インターmーフエニレンPGI2 16-(4-27/7エニル)-2,5.6,7. 17.18,19.20-オクタノルーイーオ中 サー4.8-インターmーフエニレンPGI,

16-(3-トリフルオロメチルフエコル)-2.

### 特開昭62-265279 (22)

5.6,7.19,18,19,20-+0s/ PGI, ルーミーオキサーミ、8 - インターmーフエニレ 16-(4-トリフルオロメテルフエコル)-2。 ルーリーオキサーリ 、B ーインターmーフエユレ PGI, 16-(2,4-9/0072222)-2.5. 6 . 7 . 1 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 ーオタメノルー 4-オキサー4.8-4ンターエーフエニレン PGI. 16-(5,6-9)007222)-2,5. 6 . 7 , 1 1 . 1 8 . 1 9 . 2 0 - オクタノルー 4 - オキサー 4 . 8 - インターm - フエニレン 16-(8.4-03+207=20)-2.5. 6、7、17、18、19、20一大クタノルー 4-オキサー 4 、6-インターmーフエニレン

17-71-1-2.5.6.7.18.19. 20-ヘプタノルーリーオキサー4,8-1ンタ - m - フエニレン PGI, 17-(2-0007142)-2,5,5,7, 18,19,20-07812-4-24-4. 8-1ンチーmーフエコレン PGI。 18.19.20-~ アタノルーイーオキサーイ。 8-インターmーフエニレンPGI2 17-(4-90072222)-2.5.6.1. 18,18,20-~ 79/2-4-2+4-4. 8-インターmーフエニレンPGI。 17-(2-70モフエニル)-2.5.6.7. 18,19,20-~ 7// 2/2-4-2+4-4. 8-1ンターローフエニレンPGI, 11-(3-70-07 = = 1) - 2, 8, 6, 1, 18,19,20-~ アダノルー4-オキサー4,

8-1ンターm-フエエレンPQI. 17-(4-70-71-2)-2.5.6.7. 18,19,30-~ 79/20-4-24-4. 8-インターmーフエニレンPGI. 17-(2-フルオロフエニル)-2.5.6. 1.18.19.20-07812-4-3++-4.8-インター加ーフエニレンPGI. 17-(8-フルポロフエユル)-2,5,6, 7.18.19,80-ヘプタノルー4-オキサ -4.8-1ンターmーフエニレンPGI。 17~(4ーフル☆ロフエニル)~2.8.5. 7.18.18.20-ヘプタノルー4ーオキサ - 4 , 8 - インターmーフエニレンPGI。 17-(2-3+272222)-2.8.6.7. 18.19,20-~ 78/22-4-24-4. 8-1ンターm-フエニレンPGI, 17-(3-19-2-2)-2.5.6.7. 18.19.20-~ アメノルー4-オキサー4.

8-:インターmーフエニレンPGI。 17-(4-メチルフエニル)-2.5.5.7. 18,19,20-~ 7/2/2-4-2++-4. 8-インターmーフエニレンPGI。 17-(2-31++27エニル)-2.5.6. 7,18,19,20-ヘプタノルー4-オキサー 4.8-インター加ーフエヰレンPGI。 `17-(4-メトキシフエニル)-2,8,8, 7.18.19.20-ヘプタノルー4-オキサー 4 . 8 - 1 > 4 - m - 7 = = v > PGI, 18,19,20-~ アダノルー4-オキサー4, 5-1ンメーローフエュレンPGI。 11-(4-27/7222)-2,5,8,7. 18,19,20-~ アメノルーイーオキサーイ、 8-インターカーフェニレン PGI2 17-(3-トリフルオロメテルフエニル)-2, 5,6,7,18,19,20-074/2-4-

### 特開昭62-265279 (23)

オキサーも、8 - インターm - フエニレン PGI 2 17-(4-トリフルオロメチルフエコル)-2. 5, 8, 7, 18, 19, 20 - ~ 7 \$ / 2 - 4 ーオキサー4.8-インメーホーフエニレンPGI。 17 - (2, 4 - 90007x = N) - 2, 58.7.18,19.20-ヘプタノルー4ーオ キサー4.8-4ンターmーフエコレンPGI。 17 - (3, 4 - 9) = = 7 = 2, 5. 5 . 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 ーヘプタノルー4 ーオ キサーイ・B - インターmーフエコレンPGI。  $17 - (3.4 - \emptyset) + N = 2.5$ . 5 . 7 . 1 B . 1 9 . 2 0 - ヘプタノルームーオ キサー4 . BI-インターエーフェニレン PGI2 16.16-ジメナル-17-フエニル-2.5. 6.7.18.19.20-~ アメノルー4ーオ ヤサー4.8ァインターmーフエニレンPGI。 17-(2-クロロフエニル)-18.18-ジ メチルー2、5、8、7、18、19、20ーへ

アタノルー 4 ー 本 キ サ ー 4 、8 ー インター m ー フ エコレン PGI<sub>2</sub> 1 7 ー ( 3 ー クロロフエニル ) ー 1 6 . 1 6 ー ジ メナルー 2 . 5 . 6 . 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 ー ヘ ブタノルー 4 ー オ キ サ ー 4 、8 ー インター m ー フ エコレン PGI<sub>2</sub> 1 7 ー ( 4 ー クロロフエニル ) ー 1 6 . 1 6 ー ジ メナルー 2 . 5 . 5 . 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 ー ヘ ブタノルー 4 ー オ キ サ ー 4 . 8 ー インター m ー フ エニレン PGI<sub>2</sub> 1 7 ー ( 2 ー プロモフエニル ) ー 1 6 . 1 6 ー ジ メナルー 2 . 5 . 6 . 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 ー ヘ ブタノルー 4 ー オ キ サ ー 4 . 8 ー インター m ー フ エニレン PGI<sub>2</sub> 1 7 ー ( 2 ー プロモフエニル ) ー 1 6 . 1 6 ー ジ メナルー 2 . 5 . 6 . 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 ー ヘ

17~(8~プロモフエニル)~16,18~ジ メナル~2,5,6,7,18,19,20~ヘ ブタノル~4~オキサ~4,8~4ンタ~m~フ エニレンPGI<sub>2</sub>

1 7 - (4 - プロモフエエル) - 1 6 . 1 6 - ジ メテル- 2 . 5 . 6 . 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 - ヘ ブタノル- 4 - オキサ- 4 . 8 - インター m - フ エニレン PG I 2

1 7-(2-フルオロフエユル)-16.16-ジメチル-2.5.6.7.18.19,20-ヘブタノル-4-オキサー4.8-インターm-フエユレンPGI,

1 7 - (3 - フルオロフエニル) - 1 8 . 1 6 - ジメナルー2 . 5 . 6 . 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 - ヘブタノルー4 - オキサー4 . 8 - インターm - フエニレン PGI 2

1 7 - ( 4 - フルオロフエニル ) - 1 6 , 1 8 - ジメチルー 2 , 5 , 6 , 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ヘブタノルー 4 - オキサー 4 , 8 - 4 ンターm - フエニレン PGI 2

1 6 . 1 6 - ジメナル - 1 7 - (2 - メナルフェ ニル) - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 8 . 1 9 , 2 0 - ヘ プタノルー4ーオキサー4 . B - インターm - フ エニレン PGI :

1 8 . 1 8 - ジメチルー 1 7 ~ ( 3 - メチルフェ ュル) - 2 . 5 . 8 . 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 - ヘ プタノルー 4 - オキサー 4 . 8 - 4 ンターm - フ エコレン PGI 1

16.16-ジメチルー17-(4-メチルフエ エル)-2.5.6.7.18.19.20-ヘ ブタノルー4-オキサー4.8-4ンターm-フ エニレンPGI<sub>2</sub>

1 6 . 1 6 ージメチルー 1 7 ー(2 ーメトキシフエニル) - 2 . 5 . 6 . 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 ーヘブダノルー 4 ーオキサー 4 . 8 ーインターmーフエコレン PGI:

1 8 . 1 6 - ジメチルー 1 7 - ( 4 - メトキシフエニル ) - 2 . 5 . 8 . 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 - ヘブタノルー 4 - オキサー 4 . 8 - 4 ンターmーフエエレン PGI 2

# 特開昭62-265279 (24)

1 6 . 1 6 - ジメナル - 1 7 - ( 4 - ユトロフエ コル) - 2 . 5 . 6 . 7 . 1 8 , 1 9 , 2 0 - ヘ プタノル - 4 - オキサ - 4 . 8 - 1 ンター加ーフ エコレン PGI 2

17-(4-シアノフエコル)-16,16-ジ メナル-2,5,6,7,18,19,20-ヘ ブタノル-4-オキサ-4,8-1ンターm-フ エニレンPGI<sub>2</sub>

1 7-(3-19 フルオロメナルフエユル) -16, 16-9メナル-2, 5, 6, 7, 18. 19,  $20-{\sim}$  アメノル-4-オキサー4, 8-4 アメニューフエニレン PGI  $_2$ 

17-(4-トリフルオロメチルフエエル)18,18-ジメナル-2,8,6,7,18,
19,20-ヘブタノル-4-オキサー4,81ンターm-フエエレンPGI<sub>2</sub>

1 7-(2,4-ジクロロフエエル)-16... 16-ジメナル-2,5,6,7,18,19. 2 0 - ヘプタノルー 4 - オキサー 4 、8 - インタ - m - フエニレン PGI、

17-(3.4-ジタロロフエエル)-16. 16-ジメナル-2.5.6.7.18.19. 20-ヘブタノル-4-オキサ-4.8-4ンタ -m-フエニレンPGI:

16.18-ジメテル-17-(3,4-ジメテルフエエル)-2,5,6,7,18,19.
20-ヘブタノル-4-オキサー4.8-インターローフエエレンPGI<sub>2</sub>

18-フエニルー2.5.6.7.19.20-ヘキサノルー4ーホキサー4.8-4ンターmー フエニレンPGI:

16.16-ジメナル-18-フェニル-2,5.6,7,19,20-ヘキサノル-4-オキサー4,8-インターm-フェニレンPGI<sub>2</sub>
19-フェニル-2,5,8,7,20-ベンタ
ノル-4-オキサー4,8-1ンターm-フェニ

#### vvPGI,

1 6 . 1 6 - ジメナル - 1 9 - フェエル - 2 . 5 . 6 . 7 . 2 0 - ベンタノル - 4 - オキサ - 4 . 8 - インターm - フェエレン PGI<sub>2</sub>

 $20-7x=\nu-2.5.8.1-+19J\nu-4-x+y-4.8-4\nu\beta-m-7x=\nu\nu$  PGI  $_2$ 

並びにこれらのメナルエステル、エチルエステル、フチルエスアル、イソプナルエステル、フェネル
エステル・ペンジルエステル、フェネチルエステ
ル・シクロペンテルエステル、シクロヘキシルエ
ステル、シクロヘキシルメナルエステル、フリル
メテルエステル、1 - カルポメトキシエステル、
フェナシルエステル及びカープロモフエナシルエメ
テル等の化合物を挙げることができる。
(以下余白)

R<sub>4</sub> が - 2 - R<sub>7</sub> である場合について列配すると 1 5 - シタロプロピル - 2, 5, 6, 7, 1, 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル - 4 - オ中サ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PCI<sub>8</sub>

1 5 - シクロプナル - 2.5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インターm - フエニレン PGI:

1 5 - シクロペンナル - 2.5.6,7,1 6,1 7,1 8. 1 9.2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フエニレン PG I<sub>B</sub>

15-(2-メチルシクロペンチル)-2.5.6.7.
16.17.18.19.20-ノナノル-4-オギサー
4.8-インターカーフエニレン PGI.

1 5 - ( 3 - メテルシクロ ペンテル ) - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル - 4 - オキサー 4, 8 - インターm - フエニレン PG [:

1 8 - ( 2.5 - ジメナルシクロペンチル ) - 2.5. 6.7.1 6.1 7.1 8.1 9.2 0 - ノナノル - 4 - # キ

## 特開昭62-265279 (25)

サ - 4.8 - インタ・m - フエニレンPGI:

1 5 - ( 3.4 - ジメテルシクロペンテル ) - 2.5,
6.7,16.17.18,19,20 - ノナノル - 4 - オキサ - 4.8 - インタ・m - フエニレンPGI:

1 5 - ジクロヘキシル - 2.5,6,7,16.17,18,
1 9.20 - ノナノル - 4 - オキサ - 4.8 - インタ
- m - フエニレンPGI:

1 5 - ( 3 - メチルシクロヘキシル ) - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル - 4 - オキサー 4, 8, - インターm - フエニレン PG I: 1 5 - ( 3 - エチルシクロ ヘキシル ) - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル - 4 - オキサ

- 4, 8, -インタ・m - フエニレン PG Is 1 5 - ( 3 - プロピルシクロヘキシル ) - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル - 4 - オキサ

1 6 - ( 3 - アチルシクロヘキシル ) - 2 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル - 4 - オキサー

- 4,8 - インターm - フエニレン PG!:

4.8 - インターm - フエニレン PG I: 15-(3.3-ジメチルシクロヘキシル)-2.5. 6.7,16.17,18.19:20 - ノナノル・4 - オキ サー 4.8 - インターm-フエニレン PG Is 15-(2,6,-ジメチルシクロヘキシル)-2,5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - / ナノル - 4 - オキ サー4.8 -インターm-フエニレン PG [g 15-(2,4,6,-トリメナルシクロヘキシル)-2.5.6.7.16.17.18.19.20-ノナノル-4-オキサ・4.8 - インタ・m~フエニレン PG I: 15-シクロオクチル-2,5,6,7,16,17,18, 19,20-/ナノル-4-オヤサ・4.8-インタ - m - フエニレン PG i: 15-シクロドデシル-2.5,6.7,16,17,18. - m - フエニレン PG [a

1 8 - シクロプロピル - 2, 5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9. 2 0 - オクタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インター

m - フェニレン PG 1:

1 6 - シクロプチル - 2, 5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - オクタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インターm - フエニレン PG Is

1 6 - シクロペンテル - 2, 5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9,
2 0 - オクタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インター
m - フエニレン PG I<sub>1</sub>

1 6 - ( 2 - メチルシクロペンチル ) - 2, 5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - オクタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG Ia

1 6 - ( 3 - メチルンクロペンチル )-2, 5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - オクタノル - 4 - オキサー 4, 8 - インチーローフエニレン PG!s

1 6 - ( 2.5. - ジメチルンクロ ペンテル ) - 2.5. 6.7.1 7.1 8.1 9.2 0 - オクタノル - 4 - オキサ - 4.8 - インターm - フエエレン PG (s

1 6 - ( 3,4 - ジョチルシクロペンチル ) - 2,5, 6,7,17,18,19,20-オクタノル-4-オキサ - 4.8 - インタ・m - フェニレン PG I:

1 6 - シクロペンテル - 1 6 - メテル - 2, 5, 6, 7,

1 8.1 9.2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4, 8 
インタ・m - フェニレン PG I:

1 6 - メテル - 1 6 - ( 2 - メテルシクロペンチ

ル) - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4 -

オキサ-4,8.-インターm-フエニレンPGIs

16-メチル-16-(3-メチルンクロペンチ
ル)-2.5.6.7.18.19.20-ヘプタノル-4オキサ-4,8-インターm-フエニレンPGIs

16-(2.5-ジメチルンクロペンチル)-2.5.
6.7.18.19.20-ヘプタノル-4-オキサ-4.
8-インターm-フエニレンPGIs

1 6 - メチル - 1 6 - ( 3.4 - ジメチルシクロペンチル) - 2,5,6,7,1 8.1 9,2 0 - ヘアタノル - 4 - オキサ - 4,8 - インターm - フェニレン PG (: 1 6 - シクロヘキシル - 2,5,6,7,1 7,1 8,1 9,2 0 - オクタノル - 4 - オキサ - 4,8 - インター

# 特開昭62-265279 (26)

m ~フエニレン PG I:

1 6 - (3 - メチルシクロヘキシル) - 2.5, 6, 7,
1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - オクタノル - 4 - オキサ - 4,
8 - インターローフエニレン PO I。
1 6 - (3 - エチルシクロヘキシル) - 2, 5, 6, 7,
1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - オクタノル - 4 - オキサ - 4,
8 - インターローフエニレン PO I。

1 6 - ( 3 - プロピルシクロヘキシル ) - 2, 5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - オクタノル - 4 - オキサー 4, 8 - インターm - フエニレン PG I<sub>2</sub>

1 6 - (3 - プテルシクロヘキシル) - 2,5,6,7,
1 7.1 8.1 9,2 0 - オクタノル - 4 - オキサー 4,
8 - インターm - フエエレン PG!

1 6 - (3,3 - ジメナルシクロヘキシル) - 2,5,6,7,17,18,19,20 - オクタノル - 4 - オキサ

1 6 ~ ( 2,6 ~ ジメテルシクロヘキシル ) ~ 2,5, 6,7,1 7,1 8,1 9,2 0 ~ オクメノル~ 4 ~ オキサ

16-(24.6-トリメナルシクロヘキシル)-2, 5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - オクタノル・4 - オ キサー4.8 -インターm-フエニレン PG Is 16-シクロヘキシル-16-メテル-2.5.6.7. 18.19.20-ヘプタノル・4-オキサー4.8-インターm-フエユレンPGI。 16-17-16-(3-17-10-04-0 ル) - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘナメノル - 4 -オキサー 4,8 - インター n - フエニレン PG te 16-メテル-16-(3-エテルシクロヘキシル) - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘナメノル - 4 - オキ サー4.8 -インターローフエニレン PG Ia 16-メチル-16-(3-プロピルシクロヘキ シル) - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘナタノル - 4 ーオキサー 4.8 - インターローフエエレン PG Ia 16-メナル-16-(3-プナルシクロヘキシ

- 4.8 - インターローフエニレン PG !.

オキサー 4.8 - インターm - フェニレン PG Is

1 6 - メテル - 1 6 - (・3.3 - ジメテルンクロへ
キシル) - 2.5.6.7.1 8.1 9.2 0 - ヘアタノル 
4 - オキサー 4.8 - インターm - フェニレン PG Is

1 8 - メテル - 1 6 - ( 2.6 - ジメテルンクロへ
キシル) - 2.5.6.7.1 8.1 9.2 0 - ヘアタノル 
4 - オキサー 4.8 - インターm - フェニレン PG Is

1 6 - メテル - 1 6 - ( 2.4.6 - トリメテルシクロへ
ロヘキシル) - 2.5.6.7.1 8.1 9.2 0 - ヘアタノ
レー4 - オキサー 4.8 - インターm - フェニレン PG Is

16-シクロヘプチル-2,5,6,7,17,18,19,20 -オクタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエコレンPGI:

1 6 - シクロオクチル - 2, 5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - オクタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インター m - フエニレン PG !:

16-シクロドアシル-2,5,6,7,17,18,19

20-オクタノル-4-オキサ-4.8-インター m-フエニレン PG!s

ル) - 2,5,6,7,1 8,1 9,2 0 -ヘナタノル - 4 -

17-シクロプロピルー2.5.6.7.18.19.20-ヘプタノルー4-オキサー4.8-インターm-フ エエレンPGIs

17-シクロプテル-2,5,6,7,18,19,20-ヘ プタノル-4-オキサ-4,8-インターカーフエ エレンPGIs

17-シタロペンテル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インタニm-フ エニレン PG I:

17-(2-メテルシタロ ペンチル) - 2.5.6.7. 18.19.20-ヘアタノル-4-オキャ-4.8-インターの-フエエレンPOI:

1 7 ~ ( 3 - メナルシクロペンテル ) - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘアタノル・4 - オキサ - 4, 8 -インターm - フエユレン PG Is

17-(2.5-ジメナルシクロペンテル)-2.5.

# 特開昭62-265279 (27)

6. 7. 1 8. 1 9. 2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4. 8 - インタ - m - フエニレンPGIs

1 7 - ( 3,4 - ジメナルシクロベンチル ) - 2,5, 6,7,1 8,1 9,2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG [<sub>2</sub>

17 - シクロペンチル - 16 - メチル - 2.5,6.7, 18.19.20 - ヘアタノル - 4 - オキサ - 4,8 -インタ - m - フエニレン PG I:

1 6 - メナル - 1 7 - (2 - メナルシクロペンチル) - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インター m - フエニレン PG Is
1 6 - メナル - 1 7 - (3 - メナルシクロペンチル) - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インター m - フエニレン PG Is
1 6 - メナル - 1 7 - (2, 5 - ジメナルシクロペンテル) - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インター m - フエニレン PGIs
1 6 - メナル - 1 7 - (3, 4 - ジメナルシクロペ

ンナル) - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘデタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PGI<sub>2</sub>
1 7 - シクロペンナル - 1 6, 1 6 - シメナル - 2.
5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PGI<sub>2</sub>

1 6, 1 6 - ジメナル - 1 7 - (2 - メナルシクロペンナル) - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル
- 4 - オヤサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン
PG Is

1 6, 1 6 - ジメナル - 1 7 - ( 3 - メナルシクロ ペンナル ) - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インターm - フエニレン PG [1

1 6.1 6 - ジメチル- 1 7 - ( 2.6. - ジメチルシ クロペンテル ) - 2.5.6.7.1 8.1 9.2 0 - ヘプタ ノル- 4 - オキサ - 4.8 - インタ - ローフエニレ ン PG is

1 6.1 6 - ジメナル - 1 7 - ( 3.4 - ジメナルシ

クロペンチル) - 2.5.6.7.18.19,20 - ヘアタ ノル-4-オキサ-4.8-インタ-m-フエニレ ン PG I:

1 7 - シクロペンチル - 1 7 - メチル - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8 - イン タ - m - フエニレン PG C<sub>8</sub>

1 7 - メチル- 1 7 - ( 2 - メチルシクロペンチル) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ- 4, 8 - インターm - フエニレン PG Is

1 7 - メナル - 1 7 - ( 3 - メナルシクロペンチル) - 2,5,6,7,1 9,2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4,8 - インターローフエニレン PG Iz

サー 4.8 - インターm - フエニレン PG 1:
1 7 - メテルー 1 7 - ( 2.5 - ジメテルシクロペンテル ) - 2.5.6.7.1 9.2 0 - ヘキサノルー 4 - オキサー 4.8 - インターm - フエニレン PO 1:
1 7 - メテルー 1 7 - ( 3.4 - ジメテルシクロペンテル ) - 2.5.6.7.1 9.2 0 - ヘキサノルー 4 -

オキサー 4.8 - インターm - フエニレン PG La

1 7 - シクロヘキシル - 2,5,6,7,1 & 1 9,2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4,8 - インターm - フエニレン PG I<sub>8</sub>

17-(3-メナルンクロヘキシル)-2.5.6.7. 18.19.20-ヘプタノル-4-オキサ-4.8-インタ-m-フエニレンPG!s

17-(3-エチルシクロヘキシル)-2,5,6,7, 18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI:

17-(3-プロピルシクロヘキシル)-2.5.6. 7.18.19.20-ヘプタノル-4-オキサ-4.8 -インターm-フエニレン PG I:

1 7 - (3 - ナチルシクロヘキシル) - 2.5.6.7. 1 8.1 9.2 0 - ヘデタノル - 4 - オキサ - 4.8 -インタ - m - フエニレン PG I:

1 7 ~ ( 3,3 ~ ジメテルシクロヘキシル ) ~ 2.5. 6,7,1 8.1 9,2 0 ~ ヘアタノル ~ 4 ~ オキサ ~ 4, 8 ~ インタ ~ m ~ フエニレン PG !s

## 特開昭62-265279 (28)

 $17 - (2.6 - \sqrt{2} + \sqrt{$ 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 -ヘアメノルー4-オキサー 4, 8-インターm-フエニレン PG! 17-(2,4,6-トリメナルシクロヘキシル)-2,5,6,7,18,19,20 -ヘプタノル・4 - ホャサ - 4,8 - インチーm - フエニレン PG [g 17-シクロヘキシル-16-メチル-25.67. 18.19.20 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4.8 -インターm-フエユレン PG [g 16-メナル-17-(3-メナルシクロヘキシ ル) - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプメノル - 4 -オキサー4.8-インターホーフエユレンPGI. 17‐(3‐エテルシクロヘキシル)‐16‐ょ ナルー 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘアメノルー 4 -オキサー4.8-インターm-フエエレンPGIa 16-メナル・17-(3-プロピルシクロヘキ シル) - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4

17-(3-アナルシクロヘキシル)-16-メナル-2.5.6.7.18.19.20-ヘプタノル-4-オキサ-4.8-インターm-フェニレンPGIa
16-メナル-17-(3.3-ジメナルシクロヘキシル)-2.5.6.7.18.19.20-ヘプタノル-4-オキサ-4.8-インターm-フェニレンPGIa
16-メナル-17-(2.6-ジメテルシクロヘキシル)-2.5.6.7.18.19.20-ヘプタノル-4-オキサ-4.8-インターm-フェニレンPGIa
16-メナル-17-(2.4.6-トリメナルシクロヘキシル)-2.5.6.7.18.19.20-ヘプタノル-4-オキサー4.8-インターm-フェニレンPGIa

17-シクロヘキシル-16,16-ジメテル-2,
5,6,7,18,19,20-ヘデタノル-4-オキサー
4,8-インターm-フエエレン PGI:
16,16-ジメテル-17-(3-メテルシクロ
ヘキシル)-2,5,6,7,18,19,20-ヘデタノル

- 4 - オキサー 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG Is

- オキサー 4.8 - インターm - フエニレン PG I:

17-(3-エナルシクロヘキシル)-16,16 -ジメナル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプメノル -4-オキサ-4,8-インターn-フエニレン PGI:

1 6,1 6 - ソメナル - 1 7 - ( 3 - プロピルシクロヘキシル ) - 2,5,6,7,1 8,1 9,2 0 - ヘプメノル - 4 - オキサ - 4,8 - インターm - フエニレンPG Is

17-(3-ナテルシクロへキシル)-16,16
- シメテル-2,5,6,7,18,19,20-ヘデタノル
- 4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレン
PGI:

1 6.1 6 - ジメナル- 1 7 - ( 3.3 - ジメナルシ クロヘキシル) - 2.5.6.7.1 8.1 9.2 0 - ヘプタ ノル- 4 - オキサー 4.8 - インターm- フエニレ ン PG I: 1 6.1 6 - ジメチル - 1 7 - ( 2.6 - ジメチルシ タロヘキシル ) - 2.5.6.7.1 8.1 9.2 0 - ヘデタ ノル - 4 - オキサ - 4.8 - インタ - m - フエニレ ン PG Is

1 6, 1 6 - ジメチル - 1 7 - ( 2, 4, 6, - トリメチルシクロヘキシル ) - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PO ts

1 7 - シクロヘキシル - 1 7 - メナル - 2,5,6,7, 1 9,2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4,8 - イン タ - m - フエニレン PG I:

17-メナル-17-(3-メナルシクロヘキシル)-2.5.6.7.19.20-ヘキサノル-4-オキサ-4.8-1ンタ-m-フエユレンPGI:

17 - (3 - エチルシクロヘキシル) - 17 - メ チル - 2, 5, 6, 7, 19, 20 - ヘキサノル - 4 - オキ サ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG I<sub>3</sub>

### 特開昭62-265279 (29)

シル) - 2,5,6,7,19,20 - ヘキサノル・4 - オ キサー4.8-インタ・m-フエニレンPG!: 11-(3-アナルシクロヘキシル)-11-メ ナルー 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノルー 4 - オキ サー4.8-インターm-フエニレンPGI: 11-メチル・11-(3,3-ジメチルシクロへ ヤシル) - 2.5.6.7.19.20 - ヘキサノル - 4 -オキサー4.8-インターm-フエニレンPGI 17-メテル-17-(26-ジメテルシクロへ キシル) - 2.5,6.7,19,20 - ヘキサノル・4 -オキサー4.8-インターm-フエニレンPG! 17-メナル-17-(2.4.6-トリメナルシク ロヘキシル) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノルー 4-オキサー4.8-インターm-フエニレン PG!s 17-シクロヘプチル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノルー4ーオキサー 4,8 ーインターローフ エニレン PGI:

17-シクロオクチル-2,5,6,7,18,19,20-

6.7,19,20 - ~ + + / N - 4 - x + + - 4,8 -

インターm - フエニレン PG i.

18-シクロペンナル-16-メナル-2.5,6,7, 19,20-ヘキサノル・4・オキサ・4,8・イン ターm-フエニレン PG [:

16-メチル-18-(2-メチルシクロペンチ

ル)-2,5,6,7,19,20-ヘキサノル-4-オキ サー4.8 -インターm - フエニレン PG 1: 16-メテル-18-(3-メテルシクロペンチ ル) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキ サー4.8 -インターm-フエニレン PG Ta 16-17-18-(2.5-217-22-4 ンナル)-2.5.6.7.19.20-ヘキサノル-4-オキサー4.8 - インターm - フエニレン PG I: 16-メナル-18-(3,4-ツメナルシクロペ

ンチル) - 2,5,6,7,19,20 - ヘキサノルー4-オキサー 4.8 - インターm-フエニレン PG I:

18-シクロペンチル-16,16-ジメチル-2,

ヘプタノル・4-オキサー4.8-インターローフ エニレン PG I.

17-シクロドデシル-2,5,6,7,18.19.20-ヘプタノル・4-オキサー4.8-インターローフ エニレン PC I.

18-シクロペンナル-2,5,6,7,19,20-ヘキ サノル・4-オキサ・4.8-インタール-フエニ VY PG I.

18-(2-メナルシクロペンナル)-2,5,6,7, 19.20-ヘキサノル・4-オキサ・4.8-イン チーm - フエニレン PC L

18-(3-メナルシクロペンチル)-2:5,6.7. 19.20-ヘキサノル-4-オキサー4.8-イン ターm-フエニレン PG I:

18-(2,5,-ジメナルシクロペンナル)-2,5, 6.7,19,20-ヘキサノル-4-オキサー4.8-インターmーフエニレンPG la

18 - (3, 4 - 0) + (3, 4 - 0) - 2.5

5. 6. 7. 1 9. 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサー 4.8 -インタ・m - フエニレン PG !,

16.16-ジメナル-18-(2-メチルシクロ ペンテル ) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノルー 4 - オキサー 4.8 - インターm - フエニレン PG [a 16.16-ジメナル-18-(3-メチルシクロ ペンテル ) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4.8 - インタ - m - フエニレン PGI: 16.16 - ジメナル - 18 - (2.5 - ジメナルシ クロペンテル ) - 2.5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フエニレン

16.16-リメナル-18-(3.4-リメチルシ クロペンテル) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4.8 - インター m - フエニレン PG I.

18-シクロペンチル-17,17-ジメチル-2. 5. 6. 7. 1 9. 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサー 4. 8

PG Is

### 特開昭62-265279 (30)

- インターm - フエエレン PG [:

1 7, 1 7 - ジメチル - 1 8 - ( 2 - メチルシクロペンチル) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG Is
1 7, 1 7 - ジメチル - 1 8 - ( 3 - メチルシクロペンチル) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG Is
1 7, 1 7 - ジメチル - 1 8 - ( 2, 5 - ジメチルシクロペンテル) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG Is

1 7.1 7 - ジメナル - 1 8 - ( 3.4 - ジメナルシ クロペンナル ) - 2.5,6,7,19,20 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フエニレン PGI:

18-シクロヘキシル-2,5,6,7,19,20-ヘキサノル-4-オキサ-4,8-インタ-ローフエニレンPGI:

18-(2.4,6-トリメナルシクロヘキシル)2.5.6,7,19,20-ヘキサノル-4-オキサ-4,
8-インターm-フエニレンPGI<sub>8</sub>
18-シクロヘキシル-16-メナル-2.5.6,7,
19,20-ヘキサノル-4-オキサ-4,8-イン

18-シクロヘキシル-16-メナル-2.5.6.7.
19.20-ヘキサノル-4-オキサ-4.8-イン
メーm-フエニレンPGIs

16-メナル-18-(3-メナルシクロヘキシ
ル)-2.5.6.7.19.20-ヘキサノル-4-オキ
サ-4.8-インターm-ラエニレンPGIs

18-(3-エナルシクロヘキシル)-16-メ
ナル-2.5.6.7.19.20-ヘキサノル-4-オキ
サ-4.8-インターm-フエニレンPGIs

16-メナル-18-(3-プロピルシクロヘキ
シル)-2.5.6.7.19.20-ヘキサノル-4-オ
キサ-4.8-インターm-フエニレンPGIs

16-メナル-18-(3-プロピルシクロヘキ
シル)-2.5.6.7.19.20-ヘキサノル-4-オ
キサ-4.8-インターm-フエニレンPGIs

18-(3-プチルシクロヘキシル)-16-メ
ナル-2.5.6.7.19.20-ヘキサノル-4-オキ

サー4.8-インターm-フエユレン PG 1:

1 8 - ( 3 - メテルシクロヘキシル ) - 2.5.6.7. 1 9.2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4.8 - インタ - m - フエニレン PG [1

18-(3-エテルシクロへキシル)-2.5.6.7. 19.20-ヘキサノル-4-オキサ-4.8-イン タ-m-フエニレン PG Ia

18-(3-プロピルンクロヘキシル)-2.5.6. 7.19.20-ヘキサノル-4-オキサ-4.8-インタ-m-フエニレンPGI:

18-(3-プチルシクロヘキシル)-2.5.6.7. 19.20-ヘキサノル-4-オキサ-4.8-イン ターローフエニレン PQI:

1 8 - ( 3,3 - ジメテルシクロヘキシル ) - 2,5,6,7,1 9,2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4,8 - インチ・m・フエニレン PG Is

18-(2,6-ジメナルシクロヘキシル)-2,5,6,7,19,20-ヘキサノル-4-オキサ-4,8-インチ-m-フエニレン PG I:

16-メチル-18-(3,3-ジメチルシクロへ キシル) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 -オキサー 4,8 - インターm - フエニレン PG Ia ヤシル) - 2.5.6.7.1 9.2 0 - ヘキサノル・4-オキサー4.8-インターm-フェユレンPG1: 16-メテル-18-(2.4.6.-トリメテルシク ロヘキシル) - 2,5,6,7,19,20 - ヘキサノルー 4-オキサー4.8-インターm-フエニレンPGI。 18-シクロヘキシル-16.16-ジメテル-2. 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インターカーフエニレン PC L 16.16 - ジメナル - 18 - (3 - メチルシクロ ヘキシル) - 2, 5, 8, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサー 4.8 - インター n - フエニレン PGIo 18-(3-エナルシクロヘキシル)-16.16 - ジメテル - 2 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4

ーオギサー 4.8 - インターm - フエニレン PGIs

### 特開昭62-265279 (31)

1 6.1 6 - ジメチル - 1 8 - ( 3 - プロピルシクロヘキシル) - 2,5,6,7,1 9,2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4,8 - インターm - フエニレン PGI:
1 8 - ( 3 - プチルシクロヘキシル) - 1 6,1 6
- ジメチル - 2,5,6,7,1 9,2 0 - ヘキサノル - 4
- オキサ - 4,8 - インターm - フエニレン PGI:
1 6,1 6 - ジメチル - 1 8 - ( 3,3 - ジメチルシクロヘキシル) - 2,5,6,7,1 9,2 0 - ヘキサノル
- 4 - オキサ - 4,8 - インターm - フエニレン
PGI:

1 6, 1 6 - ジメテル - 1 8 - ( 2.6 - ジメテルシ クロヘキシル ) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インター m - フエエレン PG fo

1 6.1 6 - ジメテル - 1 8 - ( 2.4.6 - トリメテルシクロヘキシル) - 2.5.6.7,1 9.2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4.8 - インターm - フエニレンPG [.

#### PG I.

17,17 - ジメチル - 18 - (2,6 - ジメチルン クロヘキシル) - 2,5,6,7,19,20 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フエニレン PG1.

17,17-ジメナル・18-(2,4,6-トリメナルシクロヘキシル)-2,5,6,7,19,20-ヘキサノル-4-オキサ-4,8-インターm-フエニレンPG T:

19-シクロペンナル-2,5.6.7,20-ペンタノル-4-オキサ-4.8-インタ - m - フエニレン PG[a

1 9 - ( 2 - メナルシクロペンチル ) - 2.5.6.7. 2 0 - ペンタノル - 4 - オキサ - 4.8 - インター m - フエニレン PG la

1 9 - (3 - メテルシクロペンチル) - 2, 5, 6, 7, 2 0 - ペンタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インター m - フエニレン PG!:

18-9900422-17,17-9372-2. 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ~ + + / ~ 4 - x + y - 4, 8 - インターm - フエニレン PG! 17.17 - ジメナル - 18 - (3 - メナルシクロ ヘキシル) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサー4.8 - インターn - フエニレン PGIa 18-(3-エチルシクロヘキシル)-17.17 - ジメナル - 2.5, 8, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサー 4.8 - インターローフエニレン PG Is 17.17- リメナル - 18 - (3 - アロピルシク ロヘキシル ) - 2.5,6,7,19,20 - ヘキサノル・ 4-オキサ-4.8-インターm-フエニレンPGI: 18-(3-7+ルシクロヘキシル)-17,17 - ジメナル - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサー4.8 - インターm - フエニレンPG !a 17,17-シメナル・18-(3.3-シメナルシ

1 9 - ( 2.5 - ジメナルシクロベンチル ) - 2.5. 6.7,20 - ベンタノル - 4 - オキサ - 4.8 - イン タ- m - フエニレン PG I:

クロヘキシル) - 2,5,6,7,19,20 - ヘキサノル

- 4 - オキサ - 4.8 - インタ・m・フエニレン

19-(3,4-ジメチルシクロペンチル)-2.5. 6,7,20-ペンタノル-4-オキサ-4,8-4ン 4-m-7エニレン PGI。

1 9 - シタロペンチル - 1 6 - メチル - 2.5.6.7. 2 0 - ペンタノル - 4 - オキサ - 4.8 - インター m - フエニレン PG [:

1 6 - メナル - 1 9 - ( 2 - メナルシクロペンチル ) - 2, 5, 6, 7, 2 0 - ペンタノル - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フエニレン PG []

1 6 - メチル - 1 9 - ( 3 - メチルシクロペンチル) - 2,5,6,7,2 0 - ペンタノル - 4 - オキサー4,8 - インターm - フエニレン PG [a

1 6 - メテル - 1 9 - ( 2.5 - ジメチルンクロペンチル) - 2.5.6.7.2 0 - ペンタノル - 4 - オキサ - 4.8 - インターm - フエニレン PC Iz

# 特開昭62-265279 (32)

16-メナル-19-(3,4-ジメナルシクロペ ンナル) - 2.5.6.7.20 - ペンタノル - 4 - オキ サー4.8 -インターmーフエニレン PG!: 19-シクロペンテル-16,16-ジメテル-2, 5, 6, 7, 2 0 - ペンメノル - 4 - オキサ - 4, 8 - イ ンターmーフエニレン PCI: 16.16-ジメナル-19-(2-メナルシクロ ペンナル) - 2, 5, 6, 7, 2 0 - ペンタノル- 4 - オ キサー 4.8 -インターm-フエニレン PG I: 16,18-ジメテル-19-(3-メチルシクロ ペンナル) - 25,67,20 - ペンタノル・4ーオ キサー4.8-インタ・m-フエニレンPG1: 16.16-217~19-(2.5-217~2 クロペンテル ) - 2.5, 6, 7, 2 0 - ペンタノル- 4 -オキサ・4.8-インターm-フエニレンPG!。 16.16-21+22-(3.4-21+22 クロペンナル) - 2.5.6.7.20 - ペンタノル- 4 -オキサー4.8 -インターm-フエニレン PG Is

19-シクロペンチル-17,17-ジメテル-2. 5. 6. 7, 2 0 - ペンタノル - 4 - オキサ - 4. 8 - イ ンチーm-フエニレン PG I: 17.17 - ジメチル・19 - (2 - メチルシクロ ペンナル ) - 2, 5, 6, 7, 2 0 - ペンタノル - 4 - オ ササー4,8-インターn-フエニレンPGI: 17,17-ジメテル-19-(3-メテルシクロ ペンテル) - 2.5.6.7.20 - ペンタノル・4 - オ キサー4.8-インターm-フエニレンPG ta 17.17-ジメナル-19-(2.5-ジメチルシ クロペンチル) - 2.5.6.7,20 - ペンタノル - 4 -オキサー4.8 -インターローフエニレンPG1。 17,17-21 + 19-(3,4-21 + 22 クロペンナル) - 2,5,6,7,20 - ペンタノル- 4 - オキサー 4.8 - インターm - フエニレン PQI。 19-シクロヘキシル-2,5,6,7,20-ペンメノ ルー4-オキサー4.8-インターm-フエニレン PG Is

1 9 - ( 3 - メテルシクロヘキシル ) - 2,5,6,7, 2 0 - ペンタノル - 4 - オキサ - 4,8 - インター m - フエニレン PC Is

19-(3-エチルシクロへキシル)-2,5,6,7, 20-ペンタブル-4-オキサ-4,8-インター m-フエニレン PC [s

19 - (3 - プロピルシクロヘキシル) - 2,5,6,7,20 - ペンタノル - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - n - フエニレン PG Iz

1 9 ~ ( 3 - アチルシクロヘキシル ) - 2,5,6,7, 2 0 - ペンタノル - 4 - オキサ - 4,8 - インター m - フエニレン PG!s

1 9 ~ ( 3,3 - ジメナルジクロヘキシル ) - 2,5,6,7,2 0 - ペンタノル - 4 - オキサ - 4,8 - インターm - フエニレン PG lz

1 9 - ( 2.6 - ジメナルシクロヘキシル ) - 2.5. 6.7.2 0 - ペンタノル - 4 - オキサ - 4.8 - イン ターm - フエエレン PG I: 1 9 - ( 2, 4, 6 - トリメナルシクロヘキシル ) -2, 5, 6, 7, 2 0 - ペンタノル - 4 - オキサ - 4, 8 -インターm - フエユレン PQ 1; 1 9 - シクロヘキシル - 1 6 - メナル - 2, 5, 6, 7,

19-99-0-10-3-7ル-2.3.6.7. 20-ペンタノル-4-オキサ-4.8-インター m-フエエレンPGI<sub>2</sub>

1 6 - メナル - 1 9 - (3 - メナルシクロヘキシル) - 2.5, 6, 7, 2 0 - ペンタノル - 4 - オキサー
4,8 - インター m - フエニレン PG I:

19-(3-エテルシクロへキシル)-16-メ テル-2,5,6,7,2,0-ペンタノル-4-オキサー 4,8-インタ-m-フエニレンPG[a

1 6 - メテル - 1 9 - (3 - プロピルシクロへキ シル) - 2,5,6,7,20 - ペンタノル - 4 - メキサ - 4,8 - インタ・m・フエニレン PG [<sub>1</sub>

19-(3-プチルシクロへキシル)-16-メ チル-2.5.6.7.20-ペンタノル-4-オキサ-4.8-インタ-m-フエニレンPG [2

# 特開昭62-265279 (33)

1 6 - メテル - 1 9 - ( 3.3 - ジメナルシクロヘキシル) - 2.5.6.7.20 - ペンタノル - 4 - オキサー 4.8 - インターm - フェニレン PG !:

1 6 - メテル - 1 9 - ( 2.6 - ジメテルシクロヘキシル) - 2.5.6.7.20 - ペンタノル - 4 - オキサー 4.8 - インターm - フェニレン PG !:

1 6 - メテル - 1 9 - ( 2.4.6. - トリメテルシクロヘキシル) - 2.5.6.7.20 - ペンタノル - 4 - オキサー 4.8 - インターm - フェニレン PG !:

1 9 - シクロヘキシル - 1 6.16 - ジメテル - 2.5.6.7.20 - ペンタノル - 4 - オキサー 4.8 - インターm - フェニレン PG !:

1 6.16 - ジメテル - 19 - ( 3 - メテルシクロヘキシル) - 2.5.6.7.20 - ペンタノル - 4 - オキサー 4.8 - インターm - フェニレン PG !:

19-(3-エテルシクロヘキシル)-16.16

- ジメチル - 2, 5, 6, 7, 2 0 - ペンタノル - 4 - オ

キサー 4.8 - インターm - フエニレン PG []

16,16-ジメチル-19-(3-プロピルシク ロヘキシル) - 2, 5, 6, 7, 2 0 - ペンタノル - 4 -オキサー4.8-インターm-フエニレンPGIs 19~(3-プチルシクロヘキシル)-16,16 - シメチルー 2.5.6.7.20 - ペンタノルー 4 - オ キサー4.8 -インターm-フエニレン PG (; 16.16-ジメナル-19-(3.3-ジメナルシ クロヘキシル ) - 2, 5, 6, 7, 2 0 - ペンタノル - 4 ーオキサー 4.8 - インターm - フエニレン PGIs 16,16-01+22-19-(2,6-01+20) クロヘキシル) - 2, 5, 6, 7, 2 0 - ペンメノル - 4 - オキサー4.8 - インターm - フエニレン PGIa 18,18-ジメナル-19-(2,4,6,-トリメナ N シ ク ロ ヘ キ シ ル ) - 2.5.6.7.20 - ペンメノル- 4 - オキサ - 4.8 - インタ - m - フエニレン PG I.

19-シクロヘキシル-17,17-ジメチル-2. 5,6,7,20-ペンタノル-4-オキサ-4,8-イ

ンターm-フエニレン PG [1

17.17-23+10-19-(3-3+112) ヘキシル) - 2.5,6.7,20 - ペンタノル・4 - オ キサー 4,8 - インターローフエニレン PG [g 19-(3-エナルシクロヘキシル)-17,17 - ジメチル - 2, 5, 6, 7, 2 0 - ペンタノル - 4 - オ キサー 4,8 -インターm-フエニレン PG Iz 17.17-シメナル・19-(3-プロピルシク ロヘキシル) - 2.5.6.7.20 - ペンタノル - 4 -オキサー 4,8 - インターm-フエニレン PO [g 19-(3-ブナルシクロヘキシル)-17,17 - ジメチルー 2, 5, 6, 7, 2 0 ーペンタノルー 4 ーオ キサー4.8-インターの-フエエレンPGIs 17.17-シメナル-19-(3.3-シメナルシ クロヘキシル) - 2.5.6.7,20 - ペンタノル - 4 - オキサー 4.8 - インター in - フエニレン PG I: 17,17-ジメナル-19-(2,6-ジメナルシ クロヘキシル) - 2, 5, 6, 7, 2 0 - ペンタノルー4 - オキサ - 4.8 - インタ - m - フエニレン PGI<sub>8</sub>
1 7.1 7 - ジメチル - 1 9 - ( 2.4.6 - トリメチ
ルンクロヘキシル ) - 2,5,6,7,20 - ペンタノル
- 4 - オキサ - 4.8 - インタ - m - フエニレン
PGI<sub>2</sub>

並びにこれらのメナルエステル、エテルエステル、フェール、アナルエステル、イソプチルエステル、フェールエステル、ペンソルエステル、フェネテルエステル、シクロペセンチルエステル、シクロペセシルメテルエステル、フリルメナルエステル、1-カルポメトセンエステル、フェナンルエステル、及びp-プロモフェナンルエステルを珍げることができる。

R<sub>3</sub>がC<sub>1</sub>N<sub>21</sub>-O-R<sub>9</sub> である場合について列記すると
2.5.6.7.1 9.2 0 - ヘキサノル - 4.1 7 - ジオキサ - 4.8 - インターm - フエニレンPC-1<sub>2</sub>

2, 5, 6, 7, 2 0 - ペンタノル - 4, 1 7 - ジオキサー

# 特開昭62-265279 (34)

4.8 - インターホーフエニレン PG is

2, 5, 6, 7. - テトラノル - 4, 1 7 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - n - フエュレン PG I:

20 a - ホモ- 2.5, 6.7 - テトラノル - 4.1 7 - ジオキサ - 4.8 - インター m - フエニレン PG I a
20 a , 20 b - ジホモ - 2.5, 6.7 - テトラノル
- 4.17 - ジオキサ - 4.8 - インター m - フエニレン PG I a

20 4 . 20 b . 20 c - トリホモ - 2.5.6.7 -ナトラノル - 4.1 7 - ジオキサ - 4.8 - インター m - フエニレン PG (a

1 6.1 6 - ジメテルー 2.5, 6.7, 1 9, 2 0 - ヘキサ ノルー 4.1 7 - ジオキサー 4.8 - インターm - フ エニレン PG [a

1 6.1 6 - ジメナル - 2.5, 6.7, 2 0 - ペンタノル - 4, 1 7 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニ レンPG !:

1 6.1 6 - リメナルー 2.5.6.7 - ナトラノルー 4.

1 7 - ジオキサ - 4.8 - インタ - m - フェニレン PCI:

1 6.1 6 - ジメチル - 2 0 a - ホモ - 2,5.6,7 - テトラノル - 4.1 7 - ジオキサ - 4,8 - インターm - フエニレン PG [a

1 6.1.6 - ジメテル - 2 0 a , 2 0 b - ジホモ - 2.5, 6.7 - テトラノル - 4.1 7 - ジオキサ - 4.8 - インターm - フエニレン PG!。

1 6.1 6 - ジメナル - 2 0 a . 2 0 b . 2 0 c -トリホモー 2.5.6.7 - テトラノル - 4.1 7 - ジオ キサー 4.8 - インターm - フエニレン PG!a

18-メテル-2,5,6,7,20-ペンタノル-4, 17-ジオキサー4,8-インターm-フエニレン PGIs

18-メナル-2.5.6.7-ナトラノル-4.17-ジオキサ・4.8-インターm-フエニレン PGIs 18.18-ジメナル-2.5.6.7.20-ペンタンル -4.17-ジオキサ-4.8-インターm-フエニ

VYPGI:

1 6, 1 6, 1 8 - トリメナル - 2, 5, 6, 7, 2 0 - ペン タノル - 4, 1 7 - ジオキサ - 4, 8 - インター m -フエコレン PG Is

1 6.1 6.1 8 - トリメテル - 2.5.6.7 - テトラノ ル - 4.1 7 - ジオギサ - 4.8 - インターm - フエ コレン PG!s

1 6.1 6.1 8.1 8 - ナトラメナル - 2, 5, 6, 7, 2 0
.
- ペンタノル - 4.1 7 - ジオギサ - 4, 8 - インタ
- m - フエニレン PG !s

2, 5, 6, 7, 2 0 - ペンタノル - 4, 1 8 - ジオキサー 4, 8 - インター m - フエニレン PG I<sub>3</sub>

2, 5, 6, 7 - テトラノル - 4, 1 8 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG I:

20 \* - ホモ - 2.5.6.7 - テトラノル - 4.18 - ジオキサ - 4.8 - インターm - フエニレン PG [1 20 \* .20 b - ジホモ - 2.5.6.7 - テトラノル - 4.18 - ジオキサ - 4.8 - インターm - フエニ レンPGI:

20 a , 20 b , 20 c - トリホモ - 2,5,6,7 -テトラノル - 4,1 8 - ジオキサ - 4,8 - インター m - フエニレン PG 1:

201,206,200,20d-テトラホモー
2,5,6,7-テトラノル・4,18-ジオキサー4,8
- インタ・ローフエニレン PG[]

1 6.1 6 - ジメテルー 2.5, 6, 7, 2 0 - ペンタノル - 4.1 8 - ジオキサー 4, 8 - インター m - フェニ レン PG Is

1 6, 1 6 - ジメテル - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 4, 1 8 - ジオキサ - 4, 8 - インター m - フエニレン PG I:

1 6.1 6 - ジメテル - 2 0 a - ホモ - 2.5.6.7 -テトラノル - 4.1 8 - ジオヤサ - 4.8 - インター m - フエユレン PG Ta

1 6.1 6 - ジメチルー 2 0 a , 2 0 b - ジホモー 2.5.6.7 - テトラノルー 4.18 - ジオキサー 4.8

### 特開昭 62-265279 (35)

- インターm - フエニレン PG I.

1 6, 1 6 - ジメチル - 2 0 a , 2 0 b , 2 0 c -トリホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 4, 1 8 - ジオ キサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG lz

1 6 1 6 - ソメナル - 2 0 a , 2 0 b , 2 0 c ,
2 0 d - テトラホモ - 2 5 6 7 - テトラノル - 4,
1 8 - ソオキサ - 4 8 - インターm - フエニレン
PG!a

2, 5, 6, 7 - テトラノル - 4, 1 9 - ジオキサ - 4, 8 -インタ - m - フエニレン PG I<sub>1</sub>

20 = -ホモ-2,5,6.7 - テトラノル-4,19 -ジオキサ-4,8 - インタ-m - フエニレン PGIa 20 = ,20 = -ジホモ-2,5,6,7 - テトラノル -4,19 - ジオキサ-4,8 - インタ-m - フエニ レン PGIa

1 6.1 6 - ジメテル - 2.5.6.7 - テトラノル - 4.
.1 9 - ジオキサ - 4.8 - インターローフエニレン
PG!:

ヘプタノル - 4,17 - ジオキサ - 4,8 - インター m - フエニレン PG I:

17 - (2 - メチルシクロペンテル) - 2.5.6.7. 18.19.20 - ヘアタノル - 4.17 - ジオキサー 4.8 - インターm - フエニレン PG I:

1.7 - (3-メチルシクロペンチル) - 2,5,6,7,
18,19,20 - ヘプタノル - 4,17 - ジオキサー
4.8 - インターの - フエニレン PGIs

1 7 - ( 2,5 - ジメチルシクロペンチル ) - 2,5, 6,7,18,19,20 - ヘアタノル - 4,17 - ジオキ サ - 4,8 - インタ - m - フエニレン PGI

17-(3.4-ジメナルシクロペンナル)-2.5. 6.7.18.19.20-ヘプタノル-4.17-ジオキサ-4.8-インタ・m-フエニレンPG[s

1 7 - シクロヘキシル - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 -ヘブタノル - 4, 1 7 - ジオキサ - 4, 8 - インタ m - フエニレン PG !;

17-(4-メナルシクロヘキシル)-2,5,6,7,

1 6.1 6 - ジメチル - 2 0 m - ホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 4, 1 9 - ジオキサ - 4, 8 - インターm - フエニレン PG Im

1 6.1 6 - ジメチル - 2 0 a , 2 0 b - ジホモ - 2, 5. 6. 7 - テトラノル - 4. 1 9 - ジオキサ - 4. 8 - インタ - m - フエエレン PG Ia

20 a - 水モ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 4, 20 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG Ia
20 a , 20 b - ジホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル
- 4, 20 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG Ia

1 6.1 6 - ジメチル- 2 0 a - ホモ- 2, 5, 6, 7 - ナトラノル - 4, 2 0 - ジオキサ - 4, 8 - インターm - フエニレン PG Ia

1 6.1 6 - ジメチル - 2 0 a , 2 0 b - ジホモ 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 4, 2 0 - ジオギサ - 4, 8
- インターm - フエニレン PG 1:

17-シクロペンナル-2,5,6,7,18,19,20-

1 8:1 9,2 0 - ヘプタノル・4.1 7 - ジオキサー 4,8 - インターm・フエニレン PGI:

1 7 - ( 4 - エチルンクロヘキシル ) - 2, 5, 6, 7. 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4, 1 7 - ジオキサー 4, 8 - 4ンターm - フエエレン PG Ia

17-(4-プロピルンクロヘキシル)-2.5.6.
7.18.19,20-ヘプタノル-4.17-ジオキサ
-4.8-インターm-フエニレン PG []

17-(4-プテルシクロヘキシル)-2,5,6,7, 18,19,20-ヘプタノル-4,17-ジオキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPG!

17-(4,4-ジメナルシクロヘキシル)-2.5. 6.7,18,19,20-ヘプタノル-4,17-ジオキサ-4.8-インタ-m-フエニレンPC[]

1 7 - ( 2.6 - ジメチルシクロヘキシル ) - 2.5. 6.7,1 8.1 9.2 0 - ヘプタノル - 4.1 7 - ジオキサー 4.8 - インターm - フエエレン PG I<sub>2</sub>

17-(2,4,6-トリメチルシクロヘキシル)-

# 特閒昭62-265279 (36)

2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4, 1 7 - ジ
オキサー 4, 8 - インター m - フエニレン PG Is
1 7 - シクロペンテル - 1 6, 1 6 - ジメチル - 2,
5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4, 1 7 - ジオ
キサー 4, 8 - インター m - フエニレン PG Is
1 7 - ( 2 - メテルシクロペンテル) - 1 6, 1 6
- ジメテル - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル

- ジメチル - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘデタノル
- 4, 1 7 - ジオマサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG Is

17-(3-メテルシクロペンチル)-16,16
- ジメチル-2,5,6,7,18,19,20-ヘデタノル
-4,17-ジオやヤー4,8-インターm-フエニレンPG[4

17 - (2.5 - ジメチルシタロ ペンチル) - 16. 16 - ジメチル - 2.5.6.7.18.19.20 - ヘプタ ノル - 4.17 - ジオキサ - 4.8 - インター m - フ エニレン PG [:

17-(3,4-ツメテルシクロペンチル)-16,

1 7 - ( 4 - アテルシクロヘキシル ) - 1 6.1 6
- ジメチル - 2.5.6.7.1 8.1 9.2 0 - ヘアタノル
- 4.1 7 - ジオウサー 4.8 - インターm - フエニレン PG I:

17-(4.4-ジメテルシクロヘキシル)-16, 16-ジメテル-2.5.6.7.18,19,20-ヘデタ ノル-4.17-ジオマサ-4.8-インタ-m-フ エニレンPG!:

17-(2.6.-ジメテルシクロヘキシル)-16. 16-ジメチル-2.5.6.7.18.19.20-ヘデタ ノル-4.17-ジオキサ-4.8-インターm-フ エニレン PG!:

1 7 - ( 2, 4, 6 - トリメチルシクロヘキシル ) 1 6, 1 6 - ジメチル - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘ
プタノル - 4, 1 7 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m
- フエニレン PG!;

17-フェニル-2.5.6.7.18.19.20-ヘプタ ノル-4.17-ジオキサ-4.8-インターm:フ 1 6 - ジメチル - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘアタ ノル - 4, 1 7 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フ エニレン PG 1<sub>8</sub>

17-シクロヘキシル-16.16-ジメチル-2.
5,6,7,18,19,20-ヘアタノル-4,17-ジオキサ-4.8-インタ-m-フエニレンPG[:
17-(4-メチルシクロヘキシル)-16.16
-ジメチル-2,5,6,7,18.19,20-ヘアタノル
-4.17-ジオキサ-4.8-インタ-m-フエニレンPG[:

17-(4-エテルシタロへキシル)-16,16
-ジメテル-2,5,6,7,18,19,20-ヘデタノル
-4,17-ジオキサ-4,8-インターm-フエニレンPCIs

17-(4-プロピルシクロヘキシル)-16,16
- ジメチル-2,5,6,7,18,19,20-ヘアタノル
-4,17-ジオキサ-4,8-インタ-m-フエニ
レンPGI:

I = V > PG (:

17-(2-クロロフエニル)-2,5,6,7,18, 19,20-ヘプタノル・4.17-シオキサー 4.8 -インターn-フエエレンPGI: 17-(3-クロロフエエル)-2,5,6,7,18, 1.9,20-ヘプタノル - 4.17 - ジオキサ - 4.8 -インタ・ロ・フエニレンPG iz 17-(4-クロロフエニル)-2,5,6,7,18, 19.20 - ヘプタノルー4.17 - ジオキサー4.8 -インターm-フエニレン PG 1: 17-(-2-プロモフエニル)-2,5,8,7,18 19,20 - ヘプタノル・4,17 - ジオキサー4.8 ーインターm-フエニレン PQ I: 17-(3-プロモフエコル)-2,5,6,7,18 19.20-ヘプタノルー4.17-ジオキサー4.8 -インチーm-フエニレン PG (z 17-(4-プロモフエニル)-2,5.6,7,18,

19.20 - ヘプタノル・4.17 - ジオキサー4.8

### 特開昭62-265279 (37)

- インターm - フエエレン PG 1:
1 7 - ( 2 - フルオロフエニル ) - 2, 5, 6, 7, 1 8.
1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4, 1 7 - ジオキサー 4, 8
- インチーm - フエニレン PG 1:
1 7 - ( 3 - フルオロフエニル ) - 2, 5, 6, 7, 1 8,

1 7 - ( 3 - フルオロフエニル ) - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘアタノル - 4, 1 7 - ジオキサ - 4, 8 - インターm - フエニレン PG [2

1 7 ~ ( 4 ~ フルオロフエニル ) ~ 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 ~ ヘプタノル ~ 4, 1 7 ~ ジオキサ ~ 4, 8 ~ インターm ~ フエニレン PQ t<sub>2</sub>

1 7 - ( 2 - メチルフエニル ) - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘアタノル - 4, 1 7 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG [2

1 7 - (3 - メナルフエニル) - 2,5,6,7,1 8, 1 9.20 - ヘプタノル - 4,1 7 - ジオキサ - 4,8 - インタ - m - フエニレン PG!<sub>2</sub>

1 7 - ( 4 - メテルフエニル ) - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘアタノル - 4, 1 7 - シオヰサ - 4, 8 -インターmーフエニレン PG I:

1 7 - (2 - メトキシフエニル) - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4, 1 7 - ジオキサ - 4, 8 - インター m - フエニレン PG I<sub>2</sub>

1 7 - ( 4 - メトキシフエニル ) - 2.5, 6, 7, 1 8. 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4, 1 7 - ジオキサ - 4, 8 - インターm - フエニレン PG [:

1 7 - ( 3 - トリフルオロメチルフエニル ) - 2, 5. 6. 7. 1 8. 1 9. 2 0 - ヘプタノル - 4. 1 7 - ジオ キサ - 4. 8 - インタ - m - フエニレン PG I<sub>3</sub> 1 7 - ( 4 - トリフルオロメチルフエニル ) - 2.

5. 6. 7. 1 8. 1 9. 2 0 -ヘプタノル - 4. 1 7 - ジオ

キサ-4.8-インタ・m-フエニレンPG [1]
18-フエニル-2.5.6.7,19.20-ヘキサノル
-4.18-ジオキサ-4.8-インタ・m-フエニ
レンPG [1]

18-(2-クロロフエニル) - 2.5,6,7,19. 20-ヘキサノル-4,18-ジオキサ-4,8-イ

ンターm-フエニレン PG I:

18-(3-クロロフエニル)-2.5.6.7.19. 20-ヘキサノル-4.18-ジオキサ-4.8-インターm-フエニレンPG!

18-(4-クロロフエニル)-2.5.6.7.19. 20-ヘキサノル-4.18-ジオキサ-4.8-インタ-m-フエニレンPG[:

1 8 - ( 2 - プロモフエニル ) - 2.5.6.7,1 9. 2 0 - ヘキサノル - 4.1 8 - ジオキサ - 4.8 - インターm - フエニレン PG!2

18-(3-プロモフエニル)-2,5,6,7,19, 20-ヘキサノル-4,18-ジオキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPG[:

1 8 - ( 4 - プロモフエニル ) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4, 1 8 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG [s

1 8 - ( 2 - フルオロフエニル ) - 2.5, 6.7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4.1 8 - ジオヰサ - 4.8 - イ ンターm-フエニレン PG i:

18-(3-フルオロフエニル)-2,5,6,7,19, 20-ヘキサノル-4,18-ジオキサ-4,8-イ ンタ-m-フエニレン PG I:

18-(4-フルオロフエニル) - 2.5.6.7.19, 20-ヘキサノル - 4.18-ジオキサ - 4.8-イ ンタ-m-フエニレン PG I<sub>8</sub>

18-(2-メナルフエニル)-2,5,6,7,19, 20-ヘキサノル-4,18-ジオキサ-4,8-イ ンタ-m-フエニレンPG[1

18-(3-メチルフエニル)-2,5,6,7,19, 20-ヘキサノル-4,18-ジオキサ-4,8-1 ンターm-フエニレンPG!

18-(4-メチルフエニル)-2,5,6,7,19, 20-ヘキサノル-4,18-ジオキサ-4,8-イ ンメ-m-フエニレンPG #;

18-(2-メトキシフエニル)-2.5.6.7.19. 20-ヘキサノル-4.18-ジオキサ-4.8-イ

# 特開昭62-265279 (38)

ンターm-フエニレンPGI:

18-(4-メトキシフエニル)-2.5,6,7,19, 20-ヘキサノル-4,18-ジオキサー4,8-インタ-m-フエニレンPOIs

18-(3-トリフルオロメテルフエニル)-2, 5,6,7,19,20-ヘキサノル-4,18-ジオキサ -4.8-インタ-m-フエニレンPG(\*

1 8 - ( 4 - トリフルオロメチルフエニル ) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4, 1 8 - ジオキサ - 4, 8 - インターm - フエニレン PG [:

1 9 - フェニル - 2 5. 6. 7, 2 0 - ペンタノ ル - 4. 1 9 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG Is

2 0 - フエエル - 2, 5, 6, 7 - ナトラノル - 4, 2 0 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フエエレン PGI: 1 6, 1 6 - ジメテル - 1 7 - フエニル - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4, 1 7 - ジオキサ -4, 8 - インタ - m - フエコレン PGI:

1 7 - ジオキサー 4.8 - インター m - フエニレン PG []

17-(4-アロモフエニル)-16,16-ジメ ナル-2,5,6,7,18,19,20-ヘアタノル-4, 17-ジオキサ-4,8-インターm-フエニレン PGI:

1 7 - ( 2 - フルオロフエニル ) - 1 6, 1 6 - ジ メテル - 2.5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4, 1 7 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG!s

1 7 - ( 3 - フルオロフエニル ) - 1 6.1 8 - ジ メチル - 2.5.6.7.1 8.1 9.2 0 - ヘプタノル - 4. 1 7 - ジオキサ - 4.8 - インターm - フエニレン PG I:

1 7 - ( 4 - フルオロフエニル ) - 1 6, 1 6 - ジ メテル - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘアタノル - 4, 1 7 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG! 17-(2-クロロフエニル)-16,16-ジメ ナル-2,5,6,7,18,19,20-ヘデタノル-4, 17-ジオキサ-4,8-インターm-フエニレン PGI:

17-(3-クロワフエニル)-16,16-ジメ ナル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4, 17-ジオキサ-4,8-インタ-m-フエニレン PGI:

17 - (4 - クロロフエニル) - 16,16 - ジメ ナル-2,5,6,7,18,19,20 - ヘアメノル-4, 17 - ジオキサ-4,8 - インターm - フエニレン PG Is

17-(2-プロモフエニル)-16,16-ジメ ナル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4, 17-ジオキサー4,8-インターm-フエニレン POIs

17-(3-プロモフエニル)-16,16-ジメ ナル-2.5,6.7,18,19,20-ヘプタノル-4,

1 6, 1 6 - ジメナル - 1 7 - ( 2 - メテルフエコル) - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4,
1 7 - ジオキサ - 4, 8 - インター m - フエニレン

1 6.16 - ジメチル - 1 7 - (3 - メテルフェニル) - 2.5.6.7.18.19.20 - ヘアタノル - 4.17 - ジオキサ - 4.8 - インターm - フェニレンPG 1.

1 6.1 6 - ジメナル - 1 7 - ( 4 - メナルフエニル) - 2.5.6.7,1 8.1 9.2 0 - ヘアタノル - 4.1 7 - ジオキサ - 4.8 - インター m - フエニレンPG 1.

1 6.1 6 - ジメテル- 1 7 - ( 2 - メトキシフエニル ) - 2.5, 6.7, 1 8.1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4, 1 7 - ジオキサ - 4, 8 - インター n - フエニレン PG!;

1 6.1 6 - ジメチル - 1 7 - ( 4 - メトキシフェ エル ) - 2.5.6.7.1 8.1 9.2 0 - ヘプタノル - 4.

#### 特開昭62-265279 (39)

1 7 - ジオキサ - 4,8 - インターm - フエニレン PG Is

1 7 - (3 - トリフルオロメチルフエニル) 1 6, 1 6 - ジメチル- 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘ
プタノル - 4, 1 7 - ジオキサ - 4, 8 - インター m
- フエニレン PG [2

1 7 - ( 4 - トリフルオロメテルフエニル ) 1 6.1 6 - ジメテル - 2.5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘ
プタノル - 4, 1 7 - ジオキサ - 4, 8 - インター m
- フエニレン PG Is

1 6.16- ジメチル-18-フェニル-2.5.6.7. 1 9.20-ヘキサノル-4.18-ジオキサ-4.8 -インタ-m-フェニレン PG 1:

18 ~ (2 - クロロフエニル) - 16,16 - ジメ チル ~ 2.5,6,7,19,20 - ヘキサノル - 4,18 -ジオキサ ~ 4,8 - インタ・m - フエニレン PG I<sub>8</sub> 18 - (3 - クロロフエニル) - 16,16 - ジメ チル ~ 2,5,6,7,19,20 - ヘキサノル ~ 4,18 -

リオキサ-4.8-インタ-m-フエニレンPGI, 18-(4-クロロフエニル)-16.16-ジメ サル-2.5.6.7.19.20-ヘキサノル-4.18-ジオキサー 4.8 - インター m - フエニレン PG I: 18-(2-プロモフエエル)-16.16-ジメ ナルー 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノルー 4, 1 8 -ジオキサー 4.8 - インター m - フエニレン PG (a 18-(3-プロモフエニル)-16.16-ジメ チルー 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノルー 4, 1 8 -ツオキサー 4.8 - インターm - フエニレン PG Is 18-(4-プロモフエニル)-16.16-ジメ ナルー 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4, 1 8 -ジオ中サー 4.8 - インター m - フエニレン PG l<sub>3</sub> 18-(2-フルオロフエニル)-15.16-ジ メナルー 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノルー 4, 1 8 - ジオキサー 4.8 - インターカーフエニレン PCI. 18-(3-フルオロフエニル)-16,16-ジ メチル・2.5.6.7.19.20-ヘキサノル・418

- ジオキサー 4.8 - インター m - フエニレン PGI:  $18 - (4 - 7 N \pm 9 7 \pm 9 N) - 16.16 - 9$ メナルー 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノルー 4, 1 8 - リオキサー 4.8 - インターm-フエニレン PG[: ル) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4, 1 8 -ジオキサー4.8 -インターm-フエエレン PGiz 16.16- リメナルー18-(3-メナルフエニ ル ) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4, 1 8 -リオキサー4.8 - インターm - フエニレンPGI: 18.16-22+10-18-(4-2+10711 ル)-2,5,6,7,19,20-ヘキサノル-4,18-ジオキサー 4.8 -インターm-フエニレン PGI: 16,16-017~~18-(2-114071 ニル) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 20 - ヘキサノル - 4, 1 8 - ジオキサー 4,8 - インターm - フエニレン PGiz 

- ジオキサ - 4.8 - インタ・m - フエニレン PGI:
18 - (3 - トリフルオロメチルフエニル) 16.18 - ジメテル - 2.5.6.7.19.20 - ヘキサノル - 4.18 - ジオキサ - 4.8 - インタ・m - フエニレン PGI:

18-(4-トリフルオロメテルフエニル)16.16-ジメテル-2.5.6.7.19.20-ヘキサノル-4.18-ジオキサー4.8-インターm-フエニレンPGI:

1 6,16 - ジメチル - 19 - フェニル - 2,5,6,7, 2 0 - ペンタノル - 4,19 - ジオキサ - 4,8 - インタ - m - フェニレン PG !:

1 6.1 6 - ジメナル - 2 0 - フェニル - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 4, 2 0 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PC!

並びにこれらのメテルエステル、エテルエステル、プテルエステル、イソプチルエステル、フェニルエステル、ペンジルエステル、フェネテルエ

# 特開昭62-265279 (40)

ステル、シクロペンテルエステル、シクロヘキシルエステル、シクロヘキシルメテルエステル、フリルメテルエステル、1 - カルポメトキシエステル、フエナシルエステル、及びp - プロモフエナシルエステル等を挙げることができる。

(以下汆白)

 $R_3$  が $-C_1 H_{21} - C = C - R_6$  である場合について列記すると、

2.5.6.7.-テトラノル-1 8.1 8.1 9.1 9 - テトラ アヒドロ-4-オキサ-4.8-インタ-m-フェ ニレン PGI:

2 0 a - ホモー 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 18, 18, 1 9, 1 9 - テトラアヒドロ・4 - オキサ・4, 8 -インターm - フエユレン PGI:

20 a , 20 b - ジホモ - 2.5, 6, 7 - テトラノル
- 1 8.1 8.1 9.1 9 - テトラアヒ Pロ - 4 - オキ
ナ - 4.8 - インダ - m - フエニレン PGIa

20a.20b,20c-トリホモ-25,6,7 - テトラノル 18,18,19,19 - テトラデヒドロ - 4 - オキサ -4,8 - インタ - m - フエエレン PGIz

20 a , 20 b , 20 a , 20 d - テトラホモ2, 5, 6, 7 - テトラノル - 1 8, 1 8, 1 9, 1 9 - テト
ラデヒドロ - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フ
エニレン PGI:

20 c, 20 b, 20 c, 20 d, 20 c ~ ペン タホモ - 2.5, 6, 7 - ナトラノル - 1 8, 1 8, 1 9, 19 - テトラデヒドロ - 4 - オキサ - 4, 8 - インター m - フエニレン PGIo

1 6 - メナル - 2,5,6,7 - テトラノル - 1 8,1 8, 1 9,1 9 - テトラアヒドロ - 4 - オキサ - 4,8 -インタ - m - フエニレン PGI:

1 6 - メテル - 2 0 a - ホモ - 2 5 6 7 - テトラ
ノル - 1 8 1 8 1 9 1 9 - テトラアヒドロ - 4 オキサ - 4 8 - インタ - m - フエニレン PGIs
1 6 - メテル - 2 0 a , 2 0 b - ジホモ - 2 5 6,
7 - テトラノル - 1 8 1 8 1 9 1 9 - テトラアヒ
ドロ - 4 - オキサ - 4 8 - インタ - m - フエニレ
ンPGIs

1 6 - メテル - 2 0 a , 2 0 b , 2 0 c - トリホモ - 2,5,6,7 - テトラノル - 1 8,1 8,1 9,1 9 - テトラアヒドロ - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m
- フエエレン PG Is

1 6 - メナル - 2 0 a , 2 0 b , 2 0 c , 2 0 d - テトラホモ - 2.5, 6, 7 - テトラノル - 1 8, 1 8, 1 9, 1 9 - テトラデヒドロ - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PGI<sub>2</sub>

1 6 - メテル - 2 0 m , 2 0 b , 2 0 m , 2 0 d , 2 0 m - ペンタホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 1 8, 1 9, 1 9 - テトラアヒドロ - 4 - オキサ - 4, 8 - インターホーフエニレン PG In

1 6,16-ジメテル-2,5,6,7-テトラノル-18, 1 8,1 9,19-テトラアヒドロ-4-オキサ-4,8 -インタ-m-フエニレン PG Is

1 8.1 6 - ジメチル - 2 0 a ~ ホモ - 2, 5, 6, 7 - ナトラノル - 1 8.1 8.1 9, 1 9 - ナトラデヒドロ
- 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フエュレン
PG Ia

1 6.1 6 - ジメテル - 2 0 m , 2 0 m - ジホモー
2, 5, 6, 7 - テトラノル - 1 8, 1 8, 1 9, 1 9 - テト
ラデヒドロ・4 - オキサー 4,8 - インター m - フ

#### 特開昭62-265279(41)

エニレンPGIn

1 6,16-ジメチル-20 a,20 b,20 e-トリホモ-2.5,6,7-テトラノル-18,18,19, 1 9 - テトラデヒドロ-4-オギサ-4.8-イン タ-m-フエニレン PG Is

1 6, 1 6 - シメチル - 2 0 a , 2 0 b , 2 0 c ,
2 0 d - チトラホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 1 8,
1 8, 1 9, 1 9 - テトラデヒドロ - 4 - オキサ - 4.
8 - インタ - m - フエニレン PGIs

1 6, 1 6 - ジメテル - 2 0 a , 2 0 b , 2 0 c ,
2 0 d , 2 0 e - ベンタホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラ
ノル - 1 8, 1 8, 1 9, 1 9 - テトラデヒドロ - 4 オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG Is
2 0 a - ホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 1 9, 1 9,
2 0, 2 0 - テトラデヒドロ - 4 - オキサ - 4, 8 -

2 0 a , 2 0 b - ジホモ- 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 1 9, 1 9, 2 0, 2 0 - テトラアヒドロ- 4 - オキ

インターm-フエニレンPGIz

サ - 4.8 - インタ - m - フエニレン PG I:
2 0 a . 2 0 b , 2 0 e - トリホモ - 2.5.6.7 テトラノル - 1 9.1 9.2 0.2 0 - テトラデヒドロ
- 4 - オキサ - 4.8 - インタ - m - フエニレン
PG I:

20 a, 20 b, 20 o, 20 d - テトラホモ2.5, 6,7 - テトラノル-19,19,20,20 - テトラデヒドロ-4 - オキサ-4,8 - インタ- m - フエニレン PG I<sub>2</sub>

20 a , 20 b , 20 e , 20 d , 20 e - ペン タホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 1 9, 1 9, 2 0, 2 0 - テトラアヒドロ - 4 - オギサ・インタ - m - フ エニレン PG Is

1 6 - メチル - 2 0 a - ホモ - 2.5, 6.7 - テトラ ノル - 1 9.1 9.2 0.2 0 - チトラアヒドロ - 4 -オキサ - 4.8 - インタ - m - フエニレン PG 1a 1 6 - メテル - 2 0 a , 2 0 b - ジホモ - 2.5, 6.7 - テトラノル - 1 9.1 9.2 0.2 0 - テトラアヒド

ロ - 4 - オウサ - 4.8 - インタ - m - フエニレン PG I.

1 6 - メチル - 2 0 a , 2 0 b , 2 0 e - トリホモ - 2,5,6,7 - テトラノル - 1 9,1 9,2 0,2 0 - テトラアヒドロ - 4 - オキサ - 4,8 - インターm - フエニレン PGIs

1 6 - メナル - 2 0 m 、 2 0 b 、 2 0 e 、 2 0 d - テトラホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 1 9, 1 9, 2 0, 2 0 - テトラアヒドロ - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ・m - フエニレン PGIm

1 6 - メチル - 2 0 s , 2 0 b , 2 0 c , 2 0 d , 2 0 c - ペンタホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 1 9, 1 9, 2 0, 2 0 - テトラデヒドロ - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フエニレン PG Is

1 6,1 6 - ジメチル - 2 0 a - ホモー 2,5,6,7 - テトラノル - 1 9,1 9,2 0,2 0 - テトラデヒドロ
- 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フエニレン
PO [a

1 6.1 6 - ジメチル - 2 0 s , 2 0 b - ジホモ - 2,5.6,7 - テトラノル - 1 9,1 9,2 0,2 0 - テトラアヒドロ - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フ . エニレン PG Ig

1 6.1 6 - ソメナル - 2 0 a , 2 0 b , 2 0 a トリホモ - 2.5.6.7 - テトラノル - 1 9.1 9.2 0.
2 0 - テトラテヒドロ - 4 - オキサ - 4.8 - イン
ターm - フエコレン PGIs

1 6.1 6 - リメナル - 2 0 a , 2 0 b , 2 0 c .
2 0 d - テトラホモ - 2,5,6,7 - テトラノル 1 9.1 9,2 0,2 0 - テトラデヒドロ - 4 - オキサ
- 4,8 - インタ - m - フェニレンPGIa
1 6.1 6 - リメナル - 2 0 a , 2 0 b , 2 0 a , 2 0 d ,
2 0 c - ペンタホモ - 2,5,6,7 - テトラノル 1 9.1 9,2 0,2 0 - テトラデヒドロ - 4 - オキサ
- 4,8 - インタ - m - フェニレンPGIa

並びにこれらのメテルエステル、エテルエステル、 プチルエステル、イソプテルエステル、フエニル

# 特開昭62-265279 (42).

エステル、ペンジルエステル、フェネチルエステル、シクロペンチルエステル、シクロペキシルエステル、フリルメテルエステル、フリルメチルエステル、フリルメチルエステル、1 - カルポメトキシエステル、フェナシルエステル、及ひゥ・プロモフエナシルエステル等の化合物を挙げることができる。

X が-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-である場合を列記すると、
2.5, 6.7 - ナトラノル・4 - オキサ - 1 3, 1 4 ジェドロ - 4.8 - インタ・m - フエニレンPG I<sub>2</sub>
2 0 s - ホモ - 2, 5, 6, 7 - ナトラノル - 4 - オキ
サ - 1 3, 1 4 - ジェドロ - 4, 8 - インターm - フ
エニレンPG I<sub>2</sub>

1 6 - メナル - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘアタノ ル・4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジヒドロ - 4, 8 - イ ンターm - フエニレンPG Ia

1 6.1 6 - シメチル- 2.5.6.7.1 8.1 9.2 0 - ヘ プタノル- 4 - オキサ- 1 3.1 4 - ジヒ ドロ- 4.8 - インター m - フエニレン PGI.

### レンPGI: ・

1 6.1 6.1 7 - トリメチル - 2.5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル・4 - オキサ・1 3.1 4 - ジヒドロ・4, 8 - インタ・m - フエエレン PGI:

1 7,17 - ジメナル - 2,5,6,7 - テトラノル - 4 - オキサ - 1 3,14 - ジヒドロ - 4,8 - インタ m - フエニレン PGID

1 8 1 8 - ジメナル - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 4
- オキサ - 1 3, 1 4 - ジヒドロ - 4, 8 - インタ m - フエニレン PG Ia

1 5 - メナル - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 4 - オキ サ - 1 3, 1 4 - ジヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フ エニレン PG Ia

1 6 - メテル・ 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG Ia

1 7 - メナル - 2.5,6,7 - テトラノル - 4 - オキサ - 1 3.1 4 - ジヒドロ - 4,8 - インタ - m - フ

1 6, 1 6 - ジメテル - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサ ノル・4 - オキサ・1 3, 1 4 - ジヒドロー 4, 8 -インタ・ホーフエニレン PGIs

1 6,16 - ジメテル - 2,5,6,7,20 - ペンタノル
- 4 - オキサ - 1 3,14 - ジヒドロ - 4,8 - イン
メ - m - フエニレン PGI:

1 6.1 6 - ジメナル - 2.5.6.7 - テトラノル - 4 - オキサ - 1 3.1 4 - ジヒドロ - 4.8 - インター m - フエニレンPG I<sub>2</sub>

1 6.1 6 - ソメテル - 2 0 a - ホモ - 2, 5, 6, 7 - ナトラノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ソヒドロ - 4,8 - インチ - m - フエニレン PGIs

1 6.1 6 - ジメナル - 2 0 a , 2 0 b - ジホモ - 2 5.6.7 - テトラノル - 4 - オキサ - 1 3.1 4 - ジェドロ - 4.8 - インターローフエニレンPGIs
1 6.1 6 - ジメナル - 2 0 a , 2 0 b , 2 0 c - トリホモ - 2.5.6.7 - テトラノル - 4 - オキサ -

1 3.1 4 - ジェドロー 4.8 - インター エーフェニ

### エニレン PG I.

17-メテル-20s-ホモ-2,5,6,7-テトラ ノル-4-オキサ-13,14-ジヒドロ-4,8-インタ-m-フエニレンPGIs

1 6.1 6 - ジメナル - 2.5.6,7,2 0 - ベンタノル
- 4.1 8 - ジオキサ - 1 3.1 4 - ジヒドロ - 4.8
- インター.m - フエニレン PO Is

1 6.1 6 - ジメナル - 2.5, 6.7 - テトラノル - 4. 1 8 - ジオキサ - 1 3.1 4 - ジヒドロ - 4.8 - イ ンターm - フエニレン PG Ia

1 6,1 6 - ジメナル - 2 0 s - ホモ - 2,5,6,7 - ナトラノル - 4,1 8 - ジオキサ - 1 3,1 4 - ジヒドロ - 4,8 - インダー m - フエニレン PGIs
1 6 - フエノキシ - 2,5,6,7,1 7,1 8,1 9,2 0 - オクタノル - 4 - オキサ - 1 3,1 4 - ジヒドロ - 4,8 - インター m - フエニレン PGIs

1 6,1 6 - ジメテル - 1 6 - フェノキシ - 2,5,6,7,1 7,1 8,1 9,2 0 - オクタノル - 4 - オキサ -

### 特開昭62-265279 (43)

1 3.1 4 - ジヒドロ・4.8 - インタ・m - フエニ レン PG I:

1 5 - フェニル - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0
- ノナノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジヒドロ 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I<sub>8</sub>
1 6 - フェニル - 2, 5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - オ
クタノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジヒドロ - 4, 8
- インタ - m - フェエレン PG I<sub>8</sub>

1 7 - フエニル - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタ ノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジヒドロ - 4, 8 -インタ - m - フエニレン PG [2

インターm・フエニレンPGI2

1 5 - ( 2 - メテルフエニル ) - 2, 5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル・4 - オキサー1 3, 1 4 - ジヒドロ・4, 8 - インターm・フエニレンPGI2

1 5 - ( 4 - メテルフエニル ) - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル・4 - オキサー1 3, 1 4 - ジヒドロ・4, 8 - インターm・フエニレンPGI2

1 5 - ( 3 - フルオロフエニル ) - 2, 5, 6, 7, 1 6,

1 7,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-13, 14-ジヒドロ-4,8-インタ-m-フエニレン PCIs

15-(4-トリフルオロメチルフエニル)-2, 5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オ キサ13,14-ジヒドロ-4,8-インターm-フ エニレン PG Ia

1 5 - ( 2 - クロロアエニル ) - 2, 5, 6, 7, 1 6.
1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル・4 - オキサ - 1 3.
1 4 - ジヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン
PGIa

1 5 - ( 3 - クロロフエニル) - 2, 5, 6, 7, 1 6, 17, 1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジヒドロ - 4, 8 - インターm - フエニレンPGI, 1 5 - ( 4 - クロロフエニル) - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジヒドロ - 4, 8 - インターm - フエニレンPGI, 1 6 - メチル - 1 6 - フエニル - 2, 5, 6, 7, 1 8,

1 9,2 0 - ヘデタノル - 4 - オキサ - 1 3,1 4 
ジヒドロ - 4,8 - インター m - フエニレンPG I<sub>2</sub>

1 6,1 6 - ジメナル - 1 7 - フエニル - 2,5,6,7,

1 8,1 9,2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 1 3,14

- ジヒドロ - 4,8 - インター m - フエニレンPGI<sub>2</sub>

1 5 - シクロペンナル - 2,5,6,7,1 6,1 7,1 8,

1 9,2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 1 3,1 4 - ジ
ヒドロ - 4,8 - インター m - フエニレンPG I<sub>2</sub>

1 5 - シクロヘキシル - 2,5,6,7,1 6,1 7,1 8,

1 9,2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 1 3,1 4 - ジ
ヒドロ - 4,8 - インター m - フエニレンPG I<sub>2</sub>

1 6 - シクロペンナル - 2,5,6,7,1 7,1 8,19,20

- オクタノル - 4 - オキサ - 1 3,1 4 - ジヒドロ

- 4,8 - インター m - フエニレンPG I<sub>2</sub>

1 6 - シクロヘキシル - 2,5,6,7,1 7,1 8,19,20

- オクタノル - 4 - オキサ - 1 3.1 4 · ジヒドロ

17-シクロヘキシル-2,5,6,7,18,19,20-

- 4,8 - インターm - フエニレン PG Iz

ヘプタノル・4 - オキサ・1 3.1 4 - ジヒドロ・4.8 - インターm - フエニレンPGI<sub>2</sub>
1 6 - シクロヘキシル・1 6 - メテル・2, 5, 6, 7,
1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル・4 - オキサ・1 3, 1 4
- ジヒドロ・4.8 - インターm - フエニレンPGI<sub>2</sub>
1 7 - シクロヘキシル・1 6, 1 6 - ジメテル・2,
5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル・4 - オキサ・
1 3, 1 4 - ジヒドロ・4, 8 - インターm - フエニレンPGI<sub>8</sub>

並びにこれらのメテルエステル、エテルエステル、 アテルエステル、イソアテルエステル、フェニル エステル、ペンクルエステル、フェネテルエステ ル、シクロペンテルエステル、シクロヘキシルエ ステル、シクロヘキシルメテルエステル、フリル メテルエステル、1 - カルポメトキシエステル、 フェナシルエステル、及びp - アロモフエナシル エステル等を挙げることができる。

R, か-C=C-COOR。である場合を列記すると、

# 特開昭62-265279 (44)

2. 5. 6. 7. 1 9. 2 0 - ヘキサノル - 3. 3. 4. 4 - テトラアヒドロ - 4. 8 - インター m - フエニレンPGIi

2. 5. 6. 7. 2 0 - ペンタノル - 3. 3. 4. 4 - テトラア
ヒドロ - 4. 8 - インター m - フエニレン PGIa

2. 5. 6. 7 - テトラノル - 3. 3. 4. 4 - テトラアヒドロ - 4. 8 - インター m - フエニレン PGIa

2 0 a - ホモ - 2. 5. 6. 7 - テトラノル - 3. 3. 4. 4 - テトラアヒドロ - 4. 8 - インター m - フエニレン PGIa

2 0 a , 2 0 b - ジホモ - 2,5,6,7 - テトラノル
- 3,3,4,4 - テトラデヒ Yロ - 4,8 - インター m
- フエコレン PGIs

1 6 - メテル- 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 3, 3, 4, 4 - テトラテヒ ドロ - 4, 8 - インターm - フエエレン PG Is

1 6 - メナル- 2.5, 6, 7, 2 0 - ペンタノル- 3, 3, 4, 4 - テトラデヒドロ- 4, 8 - インタ・ローフェ コレン PG Is

1 6,16-ジメナル-20a-ホモ-2,5,6,7-テトラノル-3,3,4,4-ナトラアヒドロ-4,8-イ ンタ-m-フエエレン PG Ia

16.16-ジョナル-20a,20b-ジホモ-2.5,6.7-テトラノル-3.3.4.4-テトラアヒドロー4.8-インタ-m-フエニレンPGIs

1 7, 1 7 - ジメナル - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 3, 3, 4, 4 - テトラアヒドロ - 4, 8 - インターm - フ エエレン PG I<sub>1</sub>

1 8.1 8 - ジメテル - 2.5.6.7 - テトラノル - 3.
3.4.4 - テトラアヒドロ - 4.8 - インターm - フエニレン PGI:

1 5 - メテル - 2, 5, 6, 7, 2 0 - ペンタノル - 3, 3, 4, 4 - テトラアヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フェ エレン PG Ia

1 5 - メチル - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 3, 3, 4, 4 - テトラデヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フエニレンPG In 1 6 - メチル - 2, 5, 6, 7 - チトラノル - 3, 3, 4, 4 - ナトラアヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フエニレ ン PG 1:

1 6 - メナル - 2 0 a - ホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラ ノル - 3, 3, 4, 4 - テトラデヒドロ - 4, 8 - インタ m - フエニレン PG Ia

1 6 - メテル- 2 0 a . 2 0 b - ジホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 3, 3, 4, 4 - ナトラアヒドロ - 4, 8 - インチ - m - フエニレン PG I:

1 6,1 6 - ジメチルー 2,5,6,7,1 9,2 0 - ヘキサ ノルー 3,3,4,4 - テトラテヒ ドロー 4,8 - インタ - m - フエニレン PG I<sub>2</sub>

1 6.1 6 - ジダナル ~ 2.5, 6.7, 2 0 - ベンタノル
3.3, 4.4 - テトラテヒ ドロ ~ 4, 8 - インターローフエニレン PG Is

1 6.1 6 - ジメナル - 2.5.6.7 - ナトラノル - 3.
3.4.4 - ナトラデヒ ドロー 4.8 - インター m - フエエレン PG Is

1 5 - メテル - 2 0 a - ホモ - 2,5,6,7 - テトラ ノル - 3,3,4,4 - テトラデヒドロ - 4,8 - インタ - m - フエエレン PG I。

17-メナル-2,5,6,7,20-ペンタノル-3.3,4,4-ナトラアヒドロ-4,8-インタ-m-フエニンンPGI

1 7 - メチル - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 3, 3, 4, 4 - ナトラアヒドロ - 4, 8 - インチ - m - フエエレ ン PG Is

1 7 - メテル - 2 0 s - ホモ - 2, 5, 6, 7 - チ ト ラ ノル - 3, 3, 4, 4 - ナトラアヒ ドロ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG Is

2.5.6.7.20 - ペンタノル - 3.3.4.4 - テトラテヒ ドロ - 18 - オキサ - 4.8 - インタ - m - フェニ レン PGIs

2.5.6.7 - テトラノル - 3.3.4.4 - ナトラテヒドロ - 1 8 - オキサ - 4.8 - インタ - n - フエニレンPGI.

# 特開昭 62-265279 (45)

2 0 a - ホモ・ 2, 5, 6, 7 - テトラノル・ 3, 3, 4, 4 - テトラアヒドロ - 1 8 - オヤサ・ 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG Is

1 6, 1 6 - ソメナル - 2, 5, 6, 7, 2 0 - ペンタノル
- 3, 3, 4, 4 - テトラデヒドロ - 1 8 - オキサ - 4.
8 - インタ - m - フエエレン PG Is

1 6,1 6 - ジメナル - 2,5,6,7 - テトラノル - 3, 3,4,4 - テトラアヒドロ - 1 8 - オキサ - 4,8 -1ンタ - m - フエニレン PG Ia

1 6, 1 6 - ジメチル- 2 0 a - ホモ- 2, 5, 6, 7 - テトラノル- 3, 3, 4, 4 - テトラアヒドロ- 1 8 - オキサ- 4, 8 - インターm-フエユレン PGI<sub>2</sub>
1 6 - フエノキシ- 2, 5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - オクタノル- 3, 3, 4, 4 - テトラアヒドロ- 4, 8 - インターm-フエニレン PGI<sub>2</sub>

1 6 - メチル - 1 6 - フェノキシ - 2.5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - オクタノル - 3.3, 4, 4 - テトラデ ヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG Is

 $15 - (3 - \cancel{5}, 6, 7, 16, 7,$ 1 7.1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル - 3, 3, 4, 4 - チトラ プヒドロ-4.8-インターm-フエニレンPGIa  $15 - (4 - \cancel{x} + \cancel{x}$ 17,18,19,20-/ナ/ル-3.3,4,4-テトラ プヒドロ・4.8 - インターm-フエニレンPGIs 15-(2-フルオロフエニル)-2,5,6,7,16,17, 1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル - 3, 3, 4, 4 - テトラテヒ ドロ-4.8-インタ-m-フエニレンPGI: 15-(3-フルオロフエニル) - 2,5,6,7,16,17. 1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル - 3, 3, 4, 4 - テトラデヒ ドロ- 4.8 - インターm - フエニレン PGI: 15-(4-フルオロフエニル) ~ 2,5,6,7,16,17, 18,19,20-ノナノル・3,3,4,4・テトラデヒ ドロ-4.8-インタ-m-フエニレンPGI2  $15 - (2 - \rho p p 7 x = N) - 2, 5, 6, 7, 16, 17, 18,$ 1 9, 2 0 - ノナノル - 3, 3, 4, 4 - テトラテヒドロ

- 4.8 - インターローフエニレン PG Is

1 6.1 6 - ジメナル - 1 6 - フェノキシ - 2, 5, 6,
7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - オクタノル - 3, 3, 4, 4 - ナ
トラデヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フェニレンPGI<sub>R</sub>
1 5 - フェニル - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0
- ノナノル - 3, 3, 4, 4 - テトラデヒドロ - 4, 8 インタ - m - フェニレンPGI<sub>R</sub>
1 6 - フェニル - 2, 5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - オ
クタノル - 3, 3, 4, 4 - テトラデヒドロ - 4, 8 - 4
ンタ - m - フェニレンPGI<sub>R</sub>

1 7 - フエニル - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘアタ ノル - 3, 3, 4, 4 - テトラデヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG Iz

1 8 - フエニル - 2.5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル
3.3.4.4 - ナトラデヒドロ - 4, 8 - インタ - m フエニレン PG Ia

1 5 - (2 - メテルフエニル) - 2.5.6,7,1 6,17, 1 8,1 9,2 0 - ノナノル - 3.3,4,4 - テトラデヒ ドロ - 4,8 - インタ - m - フエニレン PG I<sub>2</sub>

 $15 - (3 - \rho \Box \Box \Box \Box \Box ) - 2, 5, 6, 7, 16, 17,$ 1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル - 3, 3, 4, 4 - テトラデヒ Υロ- 4.8 - インタ- m - フエニレン PG Is 15-(4-クロロフエユル)-2,5,6,7,16,17,18, 1 9, 2 0 - ノナノル - 3, 3, 4, 4 - テトラデヒドロ - 4,8 - インメーカ・フエニレン PG Is 15-(2-トリフルオロメチルフエニル)-2,5,6,7, 1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル - 3, 3, 4, 4 - テ トラデヒドロ・4.8 - インターm-フエニレンPGIa 15-(3-トリフルオロメナルフエニル)-2,5,6,7, 1 6,1 7,1 8,1 9,2 0 - ノナノル - 3,3,4,4 - チトラデヒ ドロー 4.8 - インターm - フエニレン PG 1<sub>2</sub> 15-(4-トリフルオロメナルフエニル)-2,5,6,7, 16.17.18.19.20-ノナノル-3.3.4.4-ナトラデヒ ドロ - 4,8 - インターm - フエニレン PG Ia 16-フエニル-2,5,8,7,18,19,20-ヘプタ ノル・ 3, 3, 4, 4 - テトラテヒドロ - 4, 8 - インタ

- m - フエニレン PG Ia

### 特開昭 62-265279 (46)

16-メチル-17-フエニル-2,5,6,7,18, 1 9.20 - ヘプメノル - 3.3.4.4 - テトラアヒド ロー4.8-インターm・フエニレンPGI 16-17-18-7-20-25.6.7.19.20 - ヘキサノル - 3.3.4.4 - テトラデヒドロ - 4.8 - インメーローフエスレン PG Is 16-メナル-16-フエニル-2,5,6,7,18,19 20-ヘアメノル・3.3.4.4 - テトラテヒドロー 4.8 - インターm - フエニレン PG Ia 16.16-ジメナル-17-フェニル-2,5,6,7,18, 1 9,20 - ヘプメノル - 3,3,4,4 - テトラアヒド ロ・4.8 - インタ・m - フエニレン PG Ia 16.16 - 9 +20-~+サノル-3.3.4.4-テトラデヒドロー 4.8 - インターカーフエニレン PG to 15-シクロペンテル-2.5.6,7,16,17,18,19,20 - ノナノル - 3, 3, 4, 4 - テトラデヒドロ - 4, 8 -インターm-フエニレン PG Is

16-シクロペンチル-2.5.6.7.17.18.19. 20-オクタノル-3,3,4,4-テトラデヒドロー 4,8 - 1 2 8 - m - 7 x = V > PG Is 17-シクロペンチル-2,5,6,7,18,19,20-へ プタノル・3, 3, 4, 4 - テトラアヒドロ・4, 8 - イ ンターェーフエニレン PCI: 18-シクロペンナル-2,5,6,7,19,20-ヘキ サノル・3,3,4,4 - テトラデヒ ドロ・4,8 - イン メーロ・フエニレン PQI: 15-シクロヘキシル-2,5,6,7,16,17,18,19, 20-/ナノル-3,3,4,4-テトラナヒドロー4 8 - インチ・ロ・フエニレン PG Is 18-シクロペキシル-2.5.6.7.17.18.19.20 - オクメノルー 3.3.4.4 - テトラデヒドロー 4.8 - インターm-フエニレン PGI. 17-20-422-2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 -ヘプタノル - 3,3,4,4 - テトラデヒドロ - 4,8 -インチーm・フエニレン PG Ia

18-シクロヘキシル-2,5,6,7,19,20-ヘキ サノル・3.3.4.4 - ナトラアヒドロー 4.8 - イン ターm-フエコレン PGI: 16-1+1-16-20042+1-2,5,6,7, 181920-ヘプタノル-33.44-チトラデヒド ロ- 4.8 - インターローフエニレン PG [2 16.16-ジメナル・17-シクロペンナル・2.5. 6,7,19,20-ヘキサノル-3,3,4,4-ナトラデヒ ドロ-4.8-1ンタ-m-フエニレン PG Is 16-メナル-16-シクロヘキシル-2,5,6,7. 18,19,20-ヘプタノル-3,3,4,4-ナトラデヒド ロー 4.8 - インチーm - フエニレン PGIa 16,16-2112-222-422-25. 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘャサノル - 3, 3, 4, 4 - テトラテヒド ロー 4.8 - インター m - フエユレン PG Is 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 3, 3, 4, 4, 1 8, 1 8, 1 9, 1 9 ・オクチテヒドロ・4.8 - インターm・フエニレ

> PG I₂

18,18,19,19-オクタデヒドロー4,8-イン チェカ・フエユレン PG Io 201,206-ジホモ-2,5,6,7-テトラノル - 3, 3, 4, 4 1 8, 1 8, 1 9, 1 9 - \* 9 9 T L Y u -4,8 - インター m - フエニレン PG Ia 20a, 20a, 20a-19x - 2.5.6.7 -ナトラノル・3,3,4,4,1 8,1 8,1 9,1 9・オクタ アヒドロー 4.8 - インター m - フエニレンPGIa 20a.20b.20c.20d-F19x4-2.5 6,7-++== 3,3,4,4,18,18,19,19-+08 デヒドロー 4.8 - インターローフエニレン PGI: 16-メテルー2.5,6,7-テトラノルー3,3.4,4, 18,18,19,19 - オクタデヒドロ - 4,8 - イン ターm-フエユレン PG Ia ノルー 3. 3. 4. 4. 1 8. 1 8. 1 9. 1 9 - オクタデヒド

ロー 4.8 - インターローフエニレン PGI:

201-ホモー2,5,6,7-ナトラノルー3,3,4,4,

## 特開昭62-265279 (47)

1 6 - メテル - 2 0 a , 2 0 b - ジホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 3, 3, 4, 4, 1 8, 1 8, 1 9, 1 9 - オクタアヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PGIz
1 6 - メテル - 2 0 a , 2 0 b , 2 0 c - トリホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 3, 3, 4, 4, 1 8, 1 8, 1 9, 1 9 - オクタアヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PGIa

1 6 - メナル - 2 0 a , 2 0 b , 2 0 c , 2 0 d
- テトラホモ - 2.5, 6, 7 - テトラノル - 3, 3, 4, 4,
1 8, 1 8, 1 9, 1 9 - オクタデヒ アロ - 4, 8 - イン
タ - m - フエニレン PG I<sub>2</sub>

1 6.1 6 - ジメナル - 2.5.6.7 - テトラノル - 3.
3.4.4.1 8.1 8.1 9.1 9 - オクタデヒドロ - 4.8
- インタ - m - フエコレン PG Is

1 6,1 8 - ジメナル - 2 0 a - ホモ - 2,5,6,7 - テトラノル - 3,3,4,4,1 8,1,8,1 9,1 9 - オタタ アヒドロ - 4,8 - インタ - m - フエユレン PGI: 1 6,1 6 - ジメナル - 2 0 a , 2 0 b - ジホモ - 2. 5. 6. 7 - テトラノル - 3. 3. 4. 4. 1 8. 1 8. 1 9. 1 9 - オクタデヒドロ - 4. 8 - インターm - フエニレン PG I・

1 6, 1 6 - ジメナル - 2 0 a , 2 0 b , 2 0 c - トリホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 3, 3, 4, 4, 1 8, 1 8, 1 9, 1 9 - オクタアヒドロ - 4, 8 - インターホーフエニレン PG Ia

1 6.1 6 - ジメチル-20 a , 20 b , 20 a ,

並びにこれらのメチルエステル、エテルエステル、 アチルエステル、イソアチルエステル、フェニル エステル、ペンジルエステル、フェネテルエステ ル、シクロペンテルエステル、シクロヘキジルエ ステル、シクロヘキシルメチルエステル、フリル メテルエステル、1 - カルポメトキシエステル、 フエナンルエステル、及びョープロモフエナシル

### エステル符を挙げることができる。

 $R_1$  が  $-O-CH_2-CH_2-OH$  である場合を列配すると 3- アカルポキシ - 3- ヒドロキシメナル - 2,5, 6,7- テトラノル - 4- オキサ - 4,8- インタ - - フエニレン  $PGI_8$ 

3 - デカルボキシ- 3 - ヒドロキシメテル- 2 0 a - ホモ- 2, 5, 6, 7 - テトラノル- 4 - オキサ- 4, 8 - インタ- m - フエニレン PG [a

3 - アカル ポキシ - 3 - ヒドロキシメテル - 1 6
- メテル - 2,5,6,7,1 8,1 9,2 0 - ヘプタノル 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フエニレン PGIs
1 6,1 6 - ジメテル - 3 - アカルポキシ - 3 - ヒ ドロキシメテル - 2,5,6,7,1 8,1 9,2 0 - ヘプタ ノル - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フエニレ ン PGIs

1 6,16-ジメチル-3-デカルボキシ-3~ヒ ドロキシメチル-2,5,6,7,19,20-ヘキサノル -4-オキサ-4,8-インタ-エ-フエニレン

#### PGI.

1 6; 1 6 - ジメチル - 3 - アカルギキシ - 3 - ヒ
ドロキシメチル - 2, 5, 6, 7, 2 0 - ペンタノル - 4
- オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレンPGIz
1 6, 1 6 - ジメチル - 3 - アカルボキシ - 3 - ヒ
ドロキシメチル - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 4 - オ
キサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレンPGIz
1 6, 1 6 - ジメチル - 3 - アカルボキシ - 3 - ヒ
ドロキシメチル - 2 0 a - ホモ - 2, 5, 6, 7 - テト
ラノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレンPGIz

1 6.1 6 - ソメテル- 3 - デカルポキシ- 3 - ヒ ドロキシメチル- 2 0 a . 2 0 b - ジホモ- 2.5, 6.7 - テトラノル- 4 - オキサ- 4.8 - インター エ-フエニレン PG I:

1 6.1 6 - ジメチル- 3 - デカル # キシ- 3 - ヒ ドロキシメチル - 2 0 m , 2 0 m , 2 0 c - トリ ホモ - 2,5,6,7 - ナトラノル - 4 - オキサ - 4,8

# 特開昭62-265279 (48)

- インチ・m・フエニレン PG Is

3 - アカルガキシ-3 - ヒドロキシメテル-1 6, 1 6,17 - トリメテル-2,5,6,7,1 9,20 - ヘキサノル-4 - オキサ-4,8 - インタ-m - フエニレン PG Is

1 7,1 7 - ジメチル・3 - アカルポキシ・3 - ヒ ドロキシメチル・2,5,6,7 - テトラノル・4 - オ キサ・4,8 - インタ・ローフエニレンPC I2 1 8,1 8 - ジメチル・3 - アカルポキシ・3 - ヒ

ドロキシメナル - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 4 - オ キサ - 4,8 - インタ - m - フエニレンPG Ia

3 - アカルポキシ- 3 - ヒドロキシメテル- 1 5
- メチル- 2,5,6,7 - テトラノル- 4 - オキサ・
4.8 - インタ- m - フエニレン PGI:

3 - アカルポキシ-3 - ヒドロキシメナル-16
- メテル-2,5,6,7 - テトラノル-4 - オキサ4,8 - インタ-エ-フエニレン PGIs

3 - アカルポキシー3 - ヒドロキシメチル・17

- メナル - 2, 5, 6, 7 - ナトラノル - 4 - オキサー
4, 8 - インチーm - フエエレン PGIs
3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 1 7
- メチル - 2 0 a - ホモ - 2, 5, 6, 7 - ナトラノル
- 4 - オキサ - 4, 8 - インターm - フエニレン
PGIs

1 6,1 6 - ジメテル - 3 - アカルポキシ - 3 - ヒ ドロキシメテル - 2,5,6,7,2 0 - ペンタノル - 4, 1 8 - ジオキサ - 4,8 - インターローフエコレンPGIa 1 6,1 6 - ジメテル - 3 - アカルポキシ - 3 - ヒ ドロキシメテル - 2,5,6,7 - テトラノル - 4,1 8 - ジオキサ - 4,8 - インターローフエコレンPGIa 1 6,1 6 - ジメテル - 3 - アカルポキシ - 3 - ヒ ドロキシメテル - 2 0 a - ホモ - 2,5,6,7 - テト ラノル - 4,1 8 - ジオキサ - 4,8 - インターロー フエコレンPGIa

3 - アカルボキン - 3 - ヒドロキンメテル - 1 6 - フエノキシ - 2,5,6,7,1 7,1 8,1 9,2 0 - オク

タノル- 4 - オキサ- 4.8 - インター m - フエエ レンPGI

1 6.1 6 - ジメナル・3 - アカルポキシ・3 - ヒ ドロキシメナル・1 6 - フエノキシ - 2.5.6.7.17. 1 8.1 9.2 0 - オクタノル・4 - オキサ・4.8 -インタ・m - フエニレン PG Is

3 - デカルポキシ~ 3 ~ ヒドロキシメテル~ 1 5 - フエニル~ 2,5,6,7,1 6,1 7,1 8,1 9,2 0 - ノ ナノル~ 4 ~ オキサ~ 4,8 ~ インタ~ m ~ フエニ レン PG Io

3 - アガルポキシ- 3 - ヒドロキシメテル- 1 6
- フエニル- 2, 5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - オクタ ノル- 4 - オキサ- 4, 8 - インター m - フエエレ ン P G I<sub>2</sub>

3 - デカルボキシ- 3 - ヒドロキシメチル- 1 7
- フエニル- 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘデタノル
- 4 - オキサ- 4, 8 - インタ- m - フエニレン
PGIs

3 - アカルポキシ- 3 - ヒドロキシメテル- 1 5
- (2 - メテルフエニル) - 2,5,6,7,16,17,18,
19,20 - ノナノル - 4 - オキサ - 4,8 - インタ
- m - フエニレン PGIn

3 - アカルボキシ-3 - ヒドロキシメチル-15
- (4 - メチルフエニル) - 2,5,6,7,16,17,18,
19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ
- m - フエニレン PG I2

3 - アカルボキシ- 3 - ヒドロキシメチル- 1 5 - (3 - フルオロフエニル) - 2,5,6,7,16,17, 1 8,1 9,2 0 - ノナノル- 4 - オキサ- 4,8 - イ・ ンターm-フエニレン PG Is

3 - デカルポキシ - 3 - ヒドロキンメテル - 1 5
- ( 4 - トリフルオロメテルフエニル ) - 2, 5, 6,
7, 1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル - 4 - オキサ
- 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG I<sub>3</sub>

3 - アカルポキシ - 3 - ヒドロキシメテル - 1 5 - (2 - クロロフエニル) - 2,5,6,7,16,17,18,

## 特開昭62-265279 (49)

1 9,2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フェコレン PGIs

3 - デカルボキシ- 3 - ヒドロキシメチル- 1 5
- (3 - クロロフエニル) - 2,5,6,7,16,17,18,
19,20-ノナノル- 4 - オキサー 4.8 - インタ
- m - フエニレンPG[a

3 - アカルボキシ- 3 - ヒドロキシメチル- 1 5
- ( 4 - クロロフエニル) - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 7, 18,
1 9, 2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ
- m - フエニレン PG Is

3 - デカルポキシ- 3 - ヒドロキシメチル- 1 6
- メチル- 1 6 - フエニル- 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 20
- ヘプタノル- 4 - オキサ- 4, 8 - インターローフエニレン PG Is

1 6,1 6 - シメチル - 3 - アカルポキシ - 3 - ヒ ドロキシメチル - 1 7 - フエエル - 2,5,6,7,1 8, 1 9,2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4,8 - イン タ - m - フエニレン PG I<sub>1</sub>

タノル・4 - オキサ・4,8 - インタ・m - フエニ レンPG!。

1 6 - シクロヘキシル - 3 - デカルポキシ - 3 -ヒドロキシメナル - 1 6 - メチル - 2 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘデタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - イン チ - m - フエニレンPG I:

1 7 - シクロヘキシル - 1 6.1 6 - ジメナル - 3 - デカルポキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 2,5,6,7,1 8,1 9,2 0 - ヘアタノル - 4 - オキサ - 4.8 - インタ - m - フエニレン PG Ia

3 - アカルボキシ- 3 - ヒドロキシメテル- 1 6
- メテル- 1 8,1 8,1 9,1 9 - テトラテヒドロ- 2,
5,6,7 - テトラノル- 4 - オキサ- 4,8 - インタ
- m - フエニレン PG Is

3 - アカルボキシ-3 - ヒドロキシメチル-1 6
- メチル-1 8,1 8,1 9,1 9 - テトラアヒドロ2 0 a - ホモ-2,5,6,7 - テトラノル-4 - オキサ-4,8-1ンタ-ロ-フエニレンPGIa

1 5 - シクロペンチル - 3 - アカルボキシ - 3 -ヒドロキシメチル - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 20 - ノナノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フ エニレン PG I<sub>3</sub>

15-シクロへキシル-3-デカルボキシ-3-ヒドロキシメテル-2,5,6,7,16,17,18,19,20 -ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フ エニレンPGI:

1 6 - シクロペンチル- 3 - デカルポキシ- 3 -ヒドロキシメチル- 2, 5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 -オクタノル- 4 - オキサ- 4, 8 - インター m - フ エニレン PG I:

1 6 - シクロヘキシル- 3 - デカルポキシ- 3 -ヒドロキシメテル- 2, 5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 -オクタノル- 4 - オキサ- 4, 8 - インターローフ エニレン PGIs

1 7 - シクロヘキシル - 3 - アカルポキシ - 3 -ヒドロキンメテル - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘデ

1 6,16 - ジメナル - 3 - デカルポキシ - 3 - ヒ ドロキシメナル - 1 8,1 8,1 9,1 9 - テトラデヒ ドロ - 2,5,6,7 - テトラノル - 4 - オキサ - 4,8 - インタ・m - フエニレン PG I<sub>3</sub>

3 - アカルボキシ-3 - ヒドロキシメチル-1 8. 1 8.1 9.1 9 - テトラアヒドロ-20 a, 20 b, 2 0 e, 2 0 d - テトラホモ-2.5, 6.7 - テトラ ノル-4 - オキサ-4.8 - インターローフエニレ ンPGI:

3 - アカルボキシ - 3 - ヒドロキシメテル - 2.5. 6.7 - テトラノル - 4 - オキサ - 1 3.1 4 - ツヒ ドロ - 4.8 - インタ - m - フエニレン PG I<sub>2</sub> 3 - アカルボキシ - 3 - ヒドロキシメテル - 20 a - ホモ - 2.5.6.7 - テトラノル - 4 - オキサ - 1 3. 1 4 - ジヒドロ - 4.8 - インタ - m - フエニレン PG I<sub>2</sub>

3 - デカルポキシ-3 - ヒドロキシメチル-16 - メチル-2,5,6,7,18,19,20 - ヘアタノル-

### 特開昭62-265279 (50)

4 - オキサ-1 3.14 - ジヒドロ-4,8 - インタ m - フエニレン PG Is

1 6.1 6 - ジメナル - 3 - デカルボキシ - 3 - ヒ ドロキシメナル - 2.5.6.7.1 8.1 9.2 0 - ヘアタ ノル - 4 - オキサ - 1 3.1 4 - ジヒドロ - 4.8 -インチ - ロ - フエニレン PGIo

1 6,16 - ジメテル・3 - アカルポキシ-3 - ヒ ドロキシメテル・2,5,6,7,19,20 - ヘキサノル - 4 - オキサ・1 3,14 - ジヒドロ・4,8 - イン タ-ロ-フエニレン PG I:

1 6,16-ツメナル-3-アカルポキシ-3-ヒ ドロキシメナル-2,5,6,7,20-ペンタノル-4 -オキサ-13,14-ジヒドロ-4,8-インター m-フエニレンPGI:

1 6,1 6 - ジメテル- 3 - デカルポキシ- 3 - と ドロキシメテル- 2,5,6,7 - テトラノル- 4 - オ キサ- 1 3,1 4 - ジヒドロ- 4,8 - インターコー フエニレン PG Ia

ドロキンメテル- 2.5.6.7 - テトラノル- 4 - オ +サ-13.14 - ジヒドロ-4.8 - インターm -フエニレンPOI:

1 8.1 8 - ジメナル - 3 - アカルポキシ - 3 - ヒ ドロキシメナル - 2.5.6.7 - テトラノル - 4 - オ キサ・1 3.1 4 - ジヒドロ - 4.8 - インターロー フエニレン PG I:

3 - デカルボキシ-3 - ヒドロキシメナル-15 - メナル-2.5.6.7 - ナトラノル-4 - オキサー 1 3.1 4 - シヒドロ-4.8 - インター m - フエユ レン PG Ia

3 - アカルがキシ・3 - ヒドロキシメテル・1 6
- メテル - 2,5,6,7 - テトラノル - 4 - オキサ 1 3.1 4 - リヒドロ - 4,8 - インタ・m - フェニレン PG I<sub>2</sub>

3 - アカルポキシ - 3 - ヒドロキシメテル - 1 7 - メテル - 2,5,6,7 - テトラノル - 4 - オキサ - 1 3,14 - ジヒドロ - 4,8 - インタ - m - フエニ

1 6,16 - ジメナル - 3 - アカルポキシ - 3 - とドロキシメナル - 2 0 a - ホモ - 2,5,6,7 - テトラノル - 4 - オキサ - 1 3,14 - ジヒドロ - 4,8 - インタ - m - フエエレンPG I2
1 6,16 - ジメナル - 3 - アカルポキシ - 3 - とドロキシメテル - 2 0 a , 2 0 b - ジホモ - 2,5,6,7 - テトラノル - 4 - オキサ - 1 3,14 - ジヒドロ - 4,8 - インタ - m - フエニレンPG I2
1 6,16 - ジメテル - 3 - アカルポキシ - 3 - とドロキシメテル - 2 0 a , 2 0 b , 2 0 o - トリホモ - 2,5,6,7 - テトラノル - 4 - オキサ - 1 3,14 - ジヒドロー 4,8 - インタ - m - フエニレン

3 ~ アカルポキシ-3 - ヒドロキシメテル-1 6, 1 6,1 7 - トリメテル-2,5,6,7,1 9,2 0 - ヘキ サノル-4 - オキサ-1 3,1 4 - ジヒドロ-4,8 - インターm-フエエレン PGI<sub>2</sub> 1 7,1 7 - ジメテル-3 - アカルポキシ-3 - ヒ

レン PG Io

3 - アカルポキシ - 3 - ヒドロキシメテル - 1 7 - メテル - 2 0 a - ホモ - 2,5,6,7 - テトラノル - 4 - オキサ - 1 3,1 4 - ジヒドロ - 4,8 - イン タ - ロ - フエエレン PGIs

1 6,16 - ジメテル-3 - アカルポキシ-3 - ヒ ドロキシメテル-2,5,6,7,20 - ベンタノル-4, 18-ジオキサ-13,14-ジヒドロ-4,8-イ ンタ-m-フエエレンPGIs

1 6,1 6 - ジメテル - 3 - アカルポキシ - 3 - ヒ ドロキシメテル - 2,5,6,7 - テトラノル - 4,1 8 - ジオキサ - 1 3,1 4 - ジヒドロ - 4,8 - インタ - m - フエエレン PG I<sub>2</sub>

1 6.1 6 - ジメナル- 3 - アカルボキシ- 3 - ヒ ドロキシメナル- 2 0 a - ホモ- 2.5.6.7 - ナト ラノル- 4.1 8 - ジオキサ- 1 3.1 4 - ジヒドロ - 4.8 - インターローフエニレン PG I<sub>2</sub> 3 - アカルボキシ- 3 - ヒドロキンメナル- 1 8

## 特開昭62-265279 (51)

タノル - 4 - オキサ - 1 3,1 4 - ジヒドロ - 4,8
- インタ - m - フエユレン PG I;
1 6.1 6 - ジメナル - 3 - アカルポキシ - 3 - ヒ
ドロキシメナル - 1 6 - フエノキシ - 2,5,6,7,17,
1 8,1 9,2 0 - オクタノル - 4 - オキサ - 1 3,14
- ジヒドロ - 4,8 - インタ - m - フエニレン PG I;
3 - アカルポキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 1 5
- フエニル - 2,5,6,7,1 6,1 7,1 8,1 9,2 0 - ノ

- フエノキシー 2.5.6.7.1 7.1 8.1 9.2 0 - オク

- インターm - フエニレン PG Ia
3 - アカルボキシー 3 - ヒドロキシメテル - 1 6
- フエニル - 2,5,6,7,17,18,19,20 - オクタ ノル - 4 - オキサ - 13,14, - ソヒドロ - 4,8 -

ナノル・4-オキサ-1314-ジヒドロ-48

3 - アカルポキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 1 7 - フエニル - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジヒドロ - 4, 8 - イン

メ・ロ・フエニレン POI: 3 - デカルポキシ-3 -ヒドロキシメチル-1.5 - (2-メチルフエニル) - 2.5.6,7.1 6.1 7,18, 19,20-/ナノル・4-オキサ・13.14-9 ヒドロー4.8-インターm-フェニレンPGIs 3 - アカルポキシ-3 - ヒドロキシメチル - 15 - (4-メチルフエニル) - 2,5,6,7,16,17,18 19.20-ノナノル-4-オヤサ-13.14-ジ ヒドロ・4.8 - インタ・ロ・フエエレン PGIs 3-アカルポキシ-3-ビドロキシメチル-15 - (3-フルオロフエニル) - 2,5,6,7,16,17. 18,19,20-ノナノル・4-オキサ-13,14 - ジヒドロー 4.8 - インターm-フエニレンPGI。 3-アカルポヤシー3-ヒドロキシメナル-15 - ( 4 - トリフルオロメチルフエニル ) - 2.5,6, 7,16,17,18,19,20-ノナノル・4-オキサ 13.14-9EPP-4.8-128-m-7x= レンPG Io

3 - アカルポキシ - 3 - ヒドロキシメテル - 1 5 - (2-クロロフエニル) - 2,5,6,7,16,17,18, 19,20-/ナノル-4-オヤサ-13,14-ジ ヒアロー 4.8 - インターm - フエニレン PGIa 3-アカルポキシ-3-ヒドロキシメテル-15 - (3-クロロフエニル) - 2,5,6,7,1 5,17,18, 19.20-/ナノル・4-オキサ-13.14-ジ ヒドロ- 4.8 - インターローフエニレン PG Is 3-アカルポキシ-3-ヒドロキシメチル-15 - ( 4 - クロロフエニル ) - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 19.20-/ナノル-4-オキサ-13.14-ジ ヒドロ-4.8-1ンタ-m-フエニレンPGI: 3 - デカルポキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 16 - メナル - 1 6 - フエユル - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル・4 - オキサ・1 3.14 - ジヒドロ - 4.8 - インタ・m・フエニレン PG I: 16.16-01922-3-272224-2-3-6 ドロキシメチル・17-フエニル・2.5,6,7,18.

19,20-ヘプタノル-4-オキサ-13,14-ジヒドロー 4.8 - インター m - フエニレン PGIz 15-2004242-3-2022442-3-ヒドロキシメナル ~ 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 19,20 - ノナノル・4 - オキサー13.14 - ジヒドロー 4.8 - インチ・m - フエニレン PG Ia 15-シクロヘキシル-3-デカルボキシ-3-ヒドロキシメチル- 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 19,20 - ノナノル - 4 - オキサ - 1 3.1 4 - ジヒドロ -4.8 - インタ・m - フエニレン PG I: 16-シクロペンテル-3-デカルポキシ-3-ヒドロキシメテル - 2.5.6.7.1 7.1 8.1 9.2 0 -オクタノル・4ーオキサー13.14ージヒドロー 4.8 - インターローフエニレン PGI 16-シクロヘキシル・3-デカルポキシ-3-ヒドロキシメテルー 2.5.6.7.1 7.1 8.1 9.2 0 -オクタノル・4 - オキサー1 3.1 4 - ジヒドロー 4.8 - インターローフエニレン PG Is

### 特開昭62-265279 (52)

1 7 - シクロヘギシル - 3 - デカルポキシ - 3 - ヒドロキシメテル - 2,5,6,7,18,19,20 - ヘア

メノル - 4 - オキサ - 13,14 - ジヒドロ - 4,8

- インチ - m - フエニレン PGI<sub>2</sub>

1 6 - シクロヘキシル - 3 - デカルポキシ - 3 - .

ヒドロキシメテル - 16 - メテル - 2,5,6,7,18,

1 9,20 - ヘアメノル - 4 - オキサ - 13,14 -

1 9,20 - ヘアタノル - 4 - オキサ - 1 3,14 - ジヒドロ - 4,8 - インタ - m - フエエレンPGIs

1 7 - ンクロヘキンル - 1 6,16 - ジメテル - 3

- アカルポキシ - 3 - ヒドロキンメテル - 2,5,6,

7,18,19,20 - ヘアタノル - 4 - オキサ - 1 3,

1 4 - ジヒドロ - 4,8 - インタ - m - フエエレン
PGIs

符を挙けるととができる。

 $R_1$  が  $-C = C - CH_2 - OH$  である場合について列記すると 3 - f カルポキシ -3 - f ドロキシメチル -2.5

6, 7, 2 0 - ヘプタノル - 3, 3, 4, 4 - テトラアヒド

3 - アカルポキシ- 3 - ヒドロキシメテル - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 3, 3, 4, 4 - テトラアヒドロ -

ロ - 4.8 - インタ - m - フェニレン PG Ia

4, 8, - インターm - フエニレン PG Ia

3 - アカルボキシ-3 - ヒドロキシメチルー2 0mm - ホモ-2,5,6,7 - テトラノル-3,3,4,4 - テトラアヒドロ-4,8 - インタ-α-フエエレンPGImm 3 - アカルボキシ-3 - ヒドロキシメチル-15 - メチル-2,5,6,7 - テトラノル-3,3,4,4 - テトラアヒドロ-4,8 - インタ- m - フエエレンPGImm PGImm

3 - アカルボキシ- 3 - ヒドロキシメチル- 1 6
- メテル- 2,5,6,7,2 0 - ヘアタノル- 3,3,4,4
- テトラアヒドロ- 4,8 - インターローフエニレンPGT.

3 - アカルギキシ - 3 - ヒドロキシメテル - 1 6 - メテル - 2 5 6 7 - テトラノル - 3 3 4 4 - テ トラアヒドロ - 4 8 - インタ - n - フェエレン

PGI2

3 - アカルポキシ - 3 - ヒドロキシメナル - 1 6
- メナル - 2 0 a - ホモ - 2,5,6,7 - テトラノル
- 3,3,4,4 - テトラアヒドロ - 4,8 - インタ - m
- フエニレン PG Ia

3 - アカルボキシ - 3 - ヒドロキシメナル - 1 ? - メナル - 2, 5, 6, 7, 2 0 - ヘプタノル - 3, 3, 4, 4 - テトラアヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フエエレ ンPGI.

3 - アカルボキシ- 3 - ヒドロキシメテル- 1 7 - メテル- 2,5,6,7 - テトラノル- 3,3,4,4 - テトラアヒドロ- 4,8 - インター m - フエニレン PGIs

3 - アカルポキシ- 3 - ヒドロキシメテル- 1 7
- メテル- 2 0 a - ホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル
- 3, 3, 4, 4 - テトラデヒドロ - 4, 8 - インタ - 四
- フエニレン PG I<sub>2</sub>

1 6,1 6 - リメテルー 3 - デカルポキシ - 3 - ヒ

ドロキシメテル- 2, 5, 6, 7, 2 0 - ヘアタノル- 3, 3, 4, 4 - テトラデヒ ドロ- 4, 8 - インターローフ エニレン PG In

1 6,1 6 - ジメナル - 3 - デカルポキシ - 3 - ヒ ドロキシメナル - 2,5,6,7 - ナトラノル - 3,3,4, 4 - テトラアヒドロ - 4,8 - インチ - m - フェニ レン PGI.

1 6.1 6 - ジメチル- 3 - デカルポキシ- 3 - ヒ ドロキシメテル- 2 0 a - ホモ- 2.5.6.7 - テト ラノル- 3.3.4.4 - テトラデヒドロ- 4.8 - イン メ- m - フエニレン PGIa

3 - アカルポキシ-3 - ヒドロキシメテル-2.5, 6.7,20 - ヘプタノル-18-オキサ-3.3.4.4 - テトラデヒドロ-4.8 - インタ-m - フェエレ ンPG Is

3 - デカルポキシ - 3 - ヒドロキシメナル - 2.5. 6.7 - テトラノル - 1 8 - オキサ - 3.3.4.4 - テトラアヒドロ - 4.8 - インタ - m - フエニレン

# 特開昭62-265279 (53)

PGI1

3 - アカルボキシ-3 - ヒドロキシメテル-20a - ホモ-2,5,6,7 - テトラノル-18 - オキサ-3,3,4,4 - テトラアヒドロ-4,8 - インターロー フエニレンPGIo

1 6, 1 6 - ジメテル・3 - アカルポキシ・3 - ヒ ドロキシメチル・2, 5, 6, 7, 2 0 - ヘプタノル・18 - オキサ・3, 3, 4, 4 - テトラアヒドロ・4, 8 - イ ンタ・m - フエニレンPG Is

1 6,1 6 - ジメテル- 3 - アカルポキシ- 3 - ヒ ドロキシメテル- 2,5,6,7 - テトラノル- 1 8 -オキサ- 3,3,4,4 - テトラアヒドロ- 4,8 - イン タ- m - フエニレン PG I:

1 6,16 - ジメチル - 3 - アカルポキシ - 3 - ヒ ドロキンメチル - 2 0 a - ホモ - 2,5,6,7 - テト ラノル - 1 8 - オウサ - 3,3,4,4 - テトラデヒド ロ - 4,8 - インタ - m - フエニレン PG Ia

3 - デカルポキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 1 6-

フェノキシー 2.5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ベンタノル
3.3, 4, 4 - テトラデヒドロー 4.8 - インターmーフエニレン PG I:

1 6, 1 6 - ジメチル - 3 - デカルポキシ - 3 - ヒ ドロキシメチル - 1 6 - フエノキシ - 2, 5, 6, 7, 18, 1 9, 2 0 - ベンタノル - 3, 3, 4, 4 - テトラテヒド ロ - 4, 8 - インター m - フエニレン PG I<sub>8</sub>

3 - アカルポキシ- 3 - ヒドロキシメチル- 1 5
- フエニル- 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ノ
ナノル- 3, 3, 4, 4 - テトラテヒドロ - 4, 8 - イン
タ- m - フエニレン PGI:

3 - アカルポキシ- 3 - ヒドロキシメチル- 1 6
- フエニル- 2,5,6,7,17,18,19,20 - オクタ
ノル- 3,3,4,4 - テトラアヒドロ- 4,8 - インタ
- m - フエニレン PGIs

3 - アカルポキシ - 3 ~ ヒドロキシメチル - 1 7 - フエニル - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 3, 3, 4, 4 ~ テトラテヒドロ - 4, 8 - インタ - m

- フェニレン PG In

3 - アカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 1 5
- (2 - メチルフエニル) - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル - 3, 3, 4, 4 - テトラアヒドロ
- 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG I<sub>2</sub>
3 - アカルボキシ - 3 - ヒドロキシメテル - 1 5
- (3 - フルオロフエニル) - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル - 3, 3, 4, 4 - テトラアヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG I<sub>2</sub>
3 - アカルボキシ - 3 - ヒドロキシメテル - 1 5
- (2 - クロロフエニル) - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 18, 1 9, 2 0 - ノナノル - 3, 3, 4, 4 - テトラアヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG I<sub>2</sub>
1 6 - メテル - 3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメテル - 1 6 - フエニル - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 3, 3, 4, 4 - テトラアヒドロ - 4, 8

1 6.1 6 - ジメテル - 3 - デカルポキシ - 3 - ヒ

- インターm-フエニレン PG I:

ドロキシメナル・1 7 - フエニル・2,5,6,7,1 8, 1 9,2 0 - ヘプタノル - 3,3,4,4 - テトラテヒドロ・4,8 - インターm - フエニレン PG Is

3 - アカルがキシ-3 - ヒドロキシメチル-15
- シクロベンチル-2,5,6,7,16,17,18,19,20
- ノナノル-3,3,4,4 - テトラデヒドロ-4,8 インターホーフエニレン PGIs

3 - アカルポキシ- 3 - ヒドロキシメチル - 1 5 - シクロヘキシル - 2, 5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル - 3, 3, 4, 4 - テトラテヒドロ - 4, 8 - インチ-m-フエニレン PG Iz

3 - アカルギキシ- 3 - ヒドロキシメナル - 1 6
- シクロペンテル- 2.5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 オクタノル - 3, 3, 4, 4 - テトラテヒドロ - 4, 8 インターm - フエニレン PG Is

3 - アカルボキシ - 3 ~ ヒドロキシメチル ~ 1 6 - シクロヘキシル - 2, 5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 -オクタノル - 3, 3, 4, 4 - テトラアヒドロ - 4, 8 -

## 特開昭62-265279 (54)

インターm-フエニレン PG I:

3 - アカルポキシ- 3 - ヒドロキシメテル- 1 7
- シクロヘキシル- 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘア
タノル- 3, 3, 4, 4 - テトラデヒドロ- 4, 8 - イン
タ-n-フエニレン PG I<sub>2</sub>

1 6 - メテル - 3 - デカルポキシ - 3 - ヒドロキ シメナル - 1 6 - シクロヘキシル - 2,5,6,7,1 8, 1 9,2 0 - ヘプタノル - 3,3,4,4 - テトラデヒド ロ - 4,8 - インタ - n - フエユレン PGI2

1 6,1 8 - ジメナル - 3 - アカルボキシ - 3 - ヒ ドロキシメナル - 1 6 - シクロヘキシル - 2,5,6, 7,1 8,1 9,2 0 - ヘアタノル - 3,3,4,4 - テトラ アヒドロ - 4,8 - インタ - m - フエニレン PGIs 1 6 - メナル - 3 - アカルボキシ - 3 - ヒドロキ シメナル - 2,5,6,7 - テトラノル - 3,3,4,4,1 8, 1 8,1 9,1 9 - オクメアヒドロ - 4,8 - インタ m - フエニレン PGIs

16-メナル・3-デカルボキシ・3-ヒドロキ

ンメナル - 2 0 a - ホモ - 2,5,6,7 - ナトラノル
- 3,3,4,4,1 8,1 8,1 9,1 9 - オクタアヒドロ 4,8 - インター 血 - フエエレン PGIs

1 6, 1 6 - ジメテル - 3 - アカルポキシ - 3 - ヒ ドロキシメテル - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 3, 3, 4, 4, 1 8, 1 8, 1 9, 1 9 - オクタアヒドロ - 4, 8 - イ ンターm - フエニレン PG I<sub>2</sub>

1 6, 1 6 - ジメテル - 3 - デカル ボキシ - 3 - ヒ ドロキシメテル - 2 0 a , 2 0 b , 2 0 c , 20 d - テトラホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 3, 3, 4, 4, 1 8, 1 8, 1 9, 1 9 - オクタデヒドロ - 4, 8 - イン タ - m - フエニレン PG Ia

を挙げることができる。

(以下京白)

本発明の化合物のうち、R<sub>1</sub>が一OCH<sub>R</sub>COOH、 一OCH<sub>R</sub>COOM<sub>B</sub>、一C至C-COOH 又は一C=C-COOM<sub>B</sub> であり、R<sub>0</sub>が水果である化合物は下配反応式<u>1</u> に示す工材によつて製造するととができる。 反応式<u>1</u>の工磁においてYはOCH<sub>R</sub>又はC=Cを 示し、R<sub>16</sub>はアセチルが又はペンゲイル等を示す。

### 特開昭62-265279 (55)

上記反応式<u>1</u>中、工程1は式1のアルぞヒドを 一般式

(式中Rsは前記定義に同じ)のホスホン脚ジメ チルのナトリウム均又はカリウム場と反応させる ととにより容易に連成できる。この反応は通常ジ メトキシエタン、テトラヒドロフラン(THP)、 ジオキサンなどのようなエーテル系の海媒中で実 確される。適常はジメトキシエタン又はテトラヒ ドロフランを用いれば十分好ましい結果が得られる。

工程 2 は式 ¶ の α , β ー 不 飽 和 ケ ト ン を 遠 元 して式 ¶ の ア リ ル ア ル コ ー ル 体 を 得 る 工程 で あ る。 澄 元 の 目 的 に は 、 α , β ー 不 態 和 ケ ト ン ¶ の 炭 米 ー 炭 素 二 載 紡 合 は 遠 元 し な い で ケ ト ン 都 分 の み を 汲 択 的 に 澄 元 で き る 愛 元 剤 が 使 用 さ れ る。 と の よ

られる。一般に、この環元剤系を用いて工程2を 実施する場合はぼ0°Cが将に好ましい。

工程3は化合物』のアセチル최又はペンゲイル 帯を除去する工程である。この目的のためにはい わゆるエステル交換の技術が応用される。通常と の目的のためには、化合物』をメタノールに溶解 し、ついで吸水の炭酸ナトリウム、炭酸カリウム。 ナトリウムメトキンドなどのような塩基を触媒性 加える。反応迅度は一30℃~80℃の範囲から 適宜選択されるが、通常は室風で十分好ましい反 応速度が得られる。

工程3の終了後15α体()と15β体()はカラムクロマトグラフィーの技術によつて分娩される。 このためには通常シリカゲルを担体とし作領エテ うな遠元削としては、水松化ホり器距鉛 424 (ス(8H4)ま)、アルミニウムイソプロポキシドで代 製されるアルミニウムアルコキシド、水紫化リテ ウムアルミニウムとピスフェノールの組合せ、水 変化ホウ素ナトリウムと三塩化セリウムの組合せ、 ツイソプテルアルミニウム(2.6 ーツメテルフェ ノキシド)等が好ましく用いられる。通常の実施 には水紫化ホウ紫ナトリウムと三塩化セリウムを 組合せて用いれば十分好ましい結果が得られる。 との場合にはメタノールが最も好ましい溶媒とし て用いられる。水紫化ホウ紫亜鉛や有機アルミ系 、水紫化ホウストランドラントランド ロフラン、ジメトキシエタンなどのようなエーテ ル系の締媒が好ましく用いられる。

工程2の反応は通常ー110℃~110℃の絶 囲の個塊で適宜実施されるが、水楽化水り架ナト リウム/三塩化セリウム系通元剤を使用する場合 にはー10℃~室憩の範囲の温度が好ましく用い

ルとシクロヘキサンの配合溶媒によつて展別部出 すればよい。

工稿4及び工程5はそれぞれ式で及びくのエステルの加水分解の工程である。 通常この目的のためには化合物で又は Vを含水メタノール、含水エタリールのような含水アルコール系溶媒、含水ジオキサン、含水テトラヒドロフランのような含水エーテル系溶媒中で塩基と反応させればよい。 塩洗としては水酸化ナトリウム・水酸化カリウム・浸酸ナトリウム・炭酸カリウムのような無機均均が好ましく用いられる。 反応低減は一20 で~150での減少から適宜減択されるが通常盆道で十分好ましい反応速度が得られる。

反応式1中一般式1で示される出発化合物のうち、YがOCH。であるものは下記反応式2(R16は前配定後と同じ)によつて製造することができる。実施のための詳細は後記参考例に述べられている。

# 狩開昭62-265279 (56)

反応式 2

反応式1の一般式1の化合物でYができてである化合物は下配反応式3に示す工程によって製造することができる。R M の定義は先に同じ。実施のための評論は後記録労倒に述べられている。

反応式 3

(以下介白)

#### 特開昭62-265279 (57)

本発明の化合物のうち、Riが・Y-COOR。
(Yは前記定績と同じ)であり、Riが水素又は
陽イオンでない場合、すなわちRiがエステル選
落である場合の化合物は、相当するRiが水素で
あるカルボン限をエステル化するととによつて製
造できる。エステル化方法は種々知られているが、
ジアプアルカンを作用させる方法、カルボン線の
銀塩又は第三級アミン塩に活性ハロゲン化物を作
用させる方法、混合酸無水物法等が本発明化合物
の製造には特に好ましく用いられる。

ジアザアルカンを用いる第一の方法では、カルボン酸とジアザアルカンとを溶鉄中で接触させる ととで容易に目的物を得るととができる。ジアザ アルカンとしてはジアザメタン、ジアザエタン、 ジアザプロパン、ジアザデカン等をあげることが できるが、勿論これらに限定されない。

第二の方法では、通常カルポン酸の銀塩又は第 三級アミン塩をシメテルホルムアミド。アセトニ

プロパノール, プタノール, オクタノール, デカ ノール、イソプロパノール、2。エナルヘキサノ ール.ペンジルアルコール.p ・プロモペンジル ナルコール、フエネチルアルコール、シクロペン チルアルコール,シクロペンテルメテルアルコー ル、シクロヘキサノール、シクロヘキシルメテル・ アルコール、2-メトキシエタノール、2-(2 - メトキシエトキシ ) エタノール。ヒドロキシ酢 酸メチルエステル。乳放エチルエステル。ドーヒ ドロキシ脳欧メナルエステル、2-プチン-1-オール、2 - ペンチン・1 - オール、1、3 - ジ -(0)-メナルグリセリン、1、3-ジアセチルグ リセリン、フェノール、ロープロモフエノール、 п-フルオロフエノール、3、4-ジクロロフエ p-メチルフエノール、3、4-ジメチルフエノ ール,ヮーメトキシフエノール。4-フエノキシ

トリルなどのようなアプロティックな極性溶យ中で活性ハロゲン化物と反応させることにより実施される。活性ハロゲン化物の例としては、塩化ペンジル、臭化ロープロモペンジル、臭化ローメトキンペンジル、臭化ローフエニルペンジル、フエナシルプロミド、ロープロモフエナンルプロミド、ローペンゾイルフエナシルプロミド等をあげることができるが勿論これらに限定されない。

銀三の混合酸無水物法は最も適用範囲が広く本 発明のエステル化合物の大学はこの方法によつて 製造される。この方法では、まずカルボン酸の戦 をクロロ炭酸エテル。塩化ピパロイル。又はp-トルエンスルホン酸塩化物と反応させて活合酸無 水物を生成させ、ついで過剰量のアルコールR40H (R4は前配定数に同じであるが、水素、陽イオ ンではない)を加えて加熱すればよい。アルコー ルの具体例をあげると、メタノール、エタノール。

フェノール。p - ペンゲイルアミノフェノール等をあげるととができるがとれに限定されるととは ない。

本発明の化合物のうち $R_1$ が-Y-CON $<_{R_6}^{R_5}$ (Y、R<sub>5</sub>,R<sub>6</sub>は前配定級に同じ)であらわされる化合物は本発明の化合物中 $R_1$ が-Y-COOH(Yは前配定銭と同じ)である化合物をアミド化するととによつて得られる。

とのためにB」が「Y-COOH(Yは前記定機と同じ)である本発明の化合物に再三級アミンを反応させてカルボン酸の第四級アンモニウム塩とし、ついでクロロ炭酸エテル又はロートルエンスルホン酸塩化物と反応させて進合機無水物とし、ついて式 Bs NH で終わされるアミンを加えて加盟する。アミンとして具体的な例をあげれば、アンモニア、N・メテルアミン、N・ジメテルアミン、N・デナルアミン、アニリン、ロープロモアニ

## 特開昭62-265279 (58)

リン、シタロへキシルアミン、シクロペンチルア ミン、N - ペンジルアミン、フェネチルアミン、 モルホリン、ピペリジン等をあげることができる がこれらに限定されない。

本発明の化合物のうち、B1が-Y-CH2OH
(Yは前記定職と同じ)である化合物は、本発明
の化合物のうちのB1が-Y-COOCH3(Yは前
配定職と同じ)である化合物を金銭水業化物で遊
元することにより製造することができる。金銭水 業化物としては水素化リチウムアルミニウムが好ましく用い
ちれるが、これらに限定されない。水素化シイソ
プテルアルミニウムが好ましく用い
ちれるが、これらに限定されない。水素化シイソ
プテルアルミニウムを用いる場合には、通常トル
エンのような炎化水素を溶媒として-78℃-60
℃の範囲の温度で違元すればよい。水業化リチウムアルミニウムを用いる場合には、エーテル又は
テトラヒドロフランのようなエーテル系の溶鉄が
好ましく用いられる。

を相当する式目のα,β-不飽和ケトンに酸化する工程であり、このためには通常一般式質の化合物を二塩化メタン中で活性二酸化マンガンによって酸化すればよい。

工程-2は大工で表わされるケトンのアルキル化工程であるが、とのためには一般式工のケトンを適当に過剰量のアルキル化剤と反応させればよい。アルキル化剤としてはB。MgC4。RaMgBr 又はRL1が通常好ましく用いられる。さらに好ましくはこれらのアルキル化剤と無水三塩化セリクムとから得られる健体が用いられる。反応は一78℃一室温の範囲の温度で適宜実施すればよいが、通常は試験とケトンを一78℃で適合し、徐々に室風まで温度を上昇させる方法が採用される。一般式XにおいてR1が-Y-COOR4(Y は前記定続に同じであり、R4は勝イオン又は水準ではない)である場合には、反応式1の工程4と同様に加水分解することによりR1が-Y-COOH(Y

本発明の化合物のうち、Xが-CH=CH-であり、Baが水米でない化合物は下記反応式4に示す工程を実施することによって製造できる。

反応式4の工程・1は式質のアリルアルコール

は前記定義に同じ)である一般式Xの化合物に変 換できる。

本発明の化合物のうち、R1が-OCH2COOR4,
-OCH2CH2OH、又は - OCH2CON R8 (R4.

B5.B6は前記定饋に同じ)であり、Xが
-CH2CH2 - である化合物は、相当するXが
-CH=CH- である化合物を水素添加するととによって製造できる。との目的のためには、Xが
-CH=CH- である化合物をパラジウム,パラジウム/炭素、酸化白金、ラネーニッケル等の放磁によって水流すればよいが、通常は金瓜パラジウム又は活性炭担持パラジウムが好ましく用いられる。将数としてはメタノール、エタノール、酢酸エチル等が通常好ましく用いられるが、勿論とれた限定されるものではない。

本別細督中で本発明の個々の化合物は光学活性 体の報逸式をもつて示されているが、この一般式 は 4 休、 8 体及び84体をも扱わすものとする。

# 特開昭 62-265279 (59)

ヌ、反応式中の式も光学活性体の一方についての 構造式で示されているが、とれらの工程は 4 体、 & 体及び 4 & 体について全く同様に適用できるも のである。

反応式 「の工程を必体について実施した場合、 ラセミ体として得られる式 「、式 『又は式 間の化 合物は光学活性のカラムクロマトグラフイーの技 術によつて容易にその 4 体及び 8 体に分離できる。 一般式 「中で Y が - OCH \*\* である光学活性化 合物が望まれる場合には下記反応式 5 が用いられ る。反応式 5 の各工程の詳細は後述の参考例に示す。

反応式 5

本発明の化合物は強力な血小板凝集抑制作用、 血小板粘液抑制作用、血管拡張作用、胃管分泌抑 制作用、胃粘膜細胞保護作用、気管支筋弛緩作用、 黄体退行作用、子官筋収縮作用等の楽理作用を有 している。

本発明の化合物はその強力な血小板聚集抑制作

用、血小板粘着抑制作用、血管拡張作用を有しているため、高血圧症、心筋梗塞、狭心症、脳梗落等の虚血性脳疾患、TIA、末梢循環障害(パヤージャー氏病、レイノー病、ペーチェット病、血栓性血小板減少性紫斑病、動舒照等、肝・脊障等等)アテローム性助脈硬化症、動脈硬化症、切尿斑に併発する血小板機脈障等、制膜血管閉絡症、高脂血症、提動科等の治域と予防に有効である。

との目的のためには、通常静脈注射、動注、筋 性、経度、皮下又は軽口で本発明の化合物が投与 できる通常経口又は直隔投与の顔には 0.0 1 四/ タ/日~10 四/四/日の処理で 1日1~4回に わけて投与される。点隔静注又は動注の場合には 0.1 ng/kg/分~1 r/kg/分 の範囲で投与す れば好ましい結果が得られる。通常の特性、筋注、 皮下注の場合には 0.0 1 ng/kg/日~10 m/ タ/日の範囲で 1日1~4回にわけて投与する。 とれらの投与の場合、その投与低は上記の範囲か

### 特別昭62-265279 (60)

ら患者の年令、性別、状態及び案別の投与回数等を考慮して選択される。経皮的に投与する場合、その投与性は利型によって変化するが、体置場当りの1日の吸収量が0.001μ8/kg~10m/kg

本発明の化合物は血小板の保存の目的のために使用できる。この目的のためには血小板機縮液1 配合力本発明の化合物 0.0 1 元月~1 月月 が加えられる。

本発明の化合物は、人工心肺、人工腎臓、人工肝臓、人工弁、人工血管使用時の血小板の凝集又は粘滞の防止の目的に有効である。この目的のためには、経口剤又は往射剤の剤型で使用できる。 経口投与の場合には 0.0 1 ag /kg ~ 1 0 w / kg の本発明の化合物が有効な結果を与える。人工協器への血液流入回路の導入口に点滴の形で投与する方法も有効であり、この瞬 0.1 ng /kg/分~1 w / kg / 分の投与速度で投与される。

本発明の化合物は哺乳動物(馬、牛、豚、羊など)の性周期の同間の目的に有用である。この目的のためには、通常 0.0 1 以 / 以 ~ 1 0 以 / 以の本発明の化合物を終口、経緯又は筋注投与すればよい。

本発明の化合物は鼻粘膜の光血の除去の目的に有効である。との目的のためには10 ペーペー10円/配の溶液をエアロゲルの形で投与するか、0.1 x8/配~1 m/配 の軟膏、ローション剤、リコメント剤の形で局所投与すればよい。

本発明の化合物は、肝炎、脊炎の症状の改善化 有効である。との目的のためには、0.01 pg/kg ~1 mg/kgの本発明の化合物を経口又は静注で投 与すればよい。

本発明の化合物は癌の転移防止の目的に有用である。この目的のために 0.0 1 p8 /kg/日~1 ッ/kg/日の本発明の化合物を1日当り1~4回にわけて経口又は紛往投与すればよい。本発明の

本発明の化合物は、十二胎腸溃疡、胃溃疡、慢性胃炎、非ステロイド性消炎緩痛薬等の薬剤によってひき起される消化器疾患等の予防と治療の目的に有効である。この目的で本発明の化合物を経口又は舒注投与する場合、0.01 #3 / 12/日~1 \*\*\* 1 \*\*

本発明の化合物は喘息、気管支炎、肺炎等の疾 病時の呼吸の改善のために有効である。 この目的 のためには 0.001 ag /kg~1 mg/kgの本発明の 化合物を経口又は吸入の刺激で投与すればよい。

本発明の化合物は、降痛の促進、子官製管の弛 疑と軟化の目的に有効である。この目的のために は経口、経膣、又は点滴静在の形で投与するのが 好ましい。経口又は経膣投与の場合には 0.0 1 戌 /kg~5 m/kgの本発明の化合物を投与すればよ い。点滴静在の際は 0.1 ng/kg/分~1 ng/kg /分の速度で集剤を投入すればよい。

化合物は点演静在の形で投与してもよく、との場合は 0.1 ng /kg/分~100 μg /kg/分 の速度で本発明の化合物を投与すればよい。

本発明の化合物は清炎・紅橋の目的に有用である。この目的のためには 0.0 1 mg /kg/日~1 mg/kg/日の世で、経口もしくは静在投与すればよい。

本発明の化合物は、

の称、 乳糖、白糖、 アドウ糖、 微結晶 セルロース、 ある祖の粘土のような賦形剤、 類色剤、 滑沢剤、 納合剤、 崩壊剤、 接傾剤を含む固形物の形で経口投与できる。 又本発明の化合物は、 これらの殺菌溶液の形で非経口的に投与してもよく、 また他の溶質、 たとえば液を等張するに十分な塩化ナトリウム又はグルコース等を含んでいてもよい。 本発明の化合物は化学構造上の安定性を有しているため、 製剤上の端点はなく、上配経口用の製剤(錠剤、 散剤、 類質剤)および各種性射剤、 、、 ローション剤等幅広い

投与法を応用できる。

以下に本発明を実施例をもつて説明する。

(以下汆白)

#### 谷考例 1

7 - プロモ - 2α , 5 - ジヒドロキシ - 1 β - ヒドロキ シメチル - 3 a β H , 8 b β H - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テト ラヒドロ - 1 H - シタロペンタ(b)ペンソフラン (1)

1

5 、 7 - ジプロモ - 2 α - ヒドロキシ - 1 β - ヒドロキシメテル - 3 a β H . 8 b β H - 2 、3 、3 a 、8 b - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ (b) ペンソフラン (100 タ、275 mmol)を無水 THF(1 し) に静かした耐液に、アルゴン下 0 でで投控しながらシクロヘキシルマグネシウムクロライドのTH F 耐液 (2.04 規定、296 ml、604 mmol)を加え、反応混合物を室風にもどして30分間を

拌した。この反応混合物にシクロヘキシルマグネ シウムクロライドのTHF密放 (2.04規定、431 w、879 mmol)を加え、温度を40 Cにあげて 1時間撹拌した。この反応液を、酸素を飽和させ た無水THF(1.5 4)中化、-78℃で酸素を 吹き込みながら2時間かけて横下した。横下後さ らに一78℃で2時間批拌し、一35℃まで昇低 した。とこで複数の吹き込みを止め、磁気を10 分間反応液に吹き込み、0℃に昇温した。得られ た反応協合板に3規定塩酸(800ml)を加え、 さらに亜硫酸ナトリウム(300P、2.38 mol) を水(1.24)に溶解した水溶液を加えて12時 間投料した。反応液中の結晶を炉別し、初られた 結晶を酢酸エチル(500××2)で洗つた。炉液 を合わせて有機層を分離し、水層を酢酸エチル (500 ml×3)で抽出した。有機層を合わせて 200叫になるまで微縮し、1規定水酸化ナトリ ウム水沼液(14)と酢酸エチル(14)を加え

た。有機層を分離し、1規定水酸化ナトリウム水 溶液(200 ml×3)で再抽出した。水層を合わ せて酢酸エチル(14)を加えて有機層と水層を 分離した。得られた水層に8規定塩酸(300~) と酢酸エテル(14)を加え伊適した。得られた 拍晶を乾燥すると7-プロモー2α.5-ジヒド ロキシー1月-ヒドロキシメチル-3a月H,8b月H -2,3,3a,8b-+++tc-1H-20 ロペンタ[b]ペンプフラン(49.09、163 mmol) が得られた。炉散を有機阻と水間に分離 し、水層を酢酸エチル (500 ml×3)で再抽出 し、有級階を合わせて、水(500㎡)及び飽和 食塩水(500 €)で洗い、無水砒酸マダネシウ ムで乾燥後旋舶した。得られた紺晶を酢酸エチル (100 m×3)で洗い、乾燥すると1-プロモ - 2 a , 5 - 2 E F = + 2 - 1 8 - E F = + 2 x ナル - 3a A H , B b A H - 2 , 3 , 3a , 8b - テ トラヒドロ・1 H - シクロペンタ(b)ペンゾフラ

### 特開昭 62-265279 (82)

ンが 7.5 g ( 2 5.2 mmol)得られた。(金収率 6 8.1 s )。この構造は以下のデータより確認した。

m.p. : 226.5~227で(メタノールから再結晶)
IR(KBr法): 3440.3300,3150.2960,2930,
2880.1625.1590.1495.1440.1390,
1360.1330.1320.1310.1250.1240,
1220.1200.1180.1160.1090.1080.
1050.1030.1010.990.960,940.890,
870.840.810.795.740.850.590.550.

NMR(90MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 4): 1.5-2.0(2H, m); 2.2-2.7(1H,m); 3.1-4.2(4H, m); 4.5-4.9(2H,m); 4.9-5.3(1H, m); 6.72(1H,d,J=2.0Hz); 6.86(1H,dd,J=0.7,2.0Hz); 9.3-9.8(1H,概

MASS(EI 注 m/e) 300, 302 (M<sup>+</sup>)

テトラヒドロ・1 H・シクロペンタ(b)ペンパフ ラン(56.49、187 mmol)をメタノール(44) に50℃で符解させ、重選まで冷却した。この辞 液化水酸化カリウムのメタノール潜液(0.51 規 定、367 ml、187 mmol) を加え1時間提择し た。得られた反応液をロータリーエパポレーター で政府し、其空ポンプで乾燥した。得られた結晶 に DMF (14)を加えて賠償液とし、この賠償液 に、プロモ酢酸メナル(4 2.9 f、 280 mmol) をDMF(80ml)に密かした溶液を加え、窓環で 2時間批拌した。放圧下で反応放中の DMF (900) ■ )を留去し、水(700× )と酢酸エチル(1 4 )を加え、得られた結晶を伊通し、乾燥すると 担1-プロモ-2α-ヒドロサシ-18-ヒドロ キンメテル - 3a/H.8b/H-2.3.3a.8b-テト ラヒドロ - 1 H - 5 - シクロペンタ [b]ペン ソフラニル オキシ酢酸メナルが52.6%られた。炉液の有機 型と水離を分離し、有機層を飽和食塩水(400ml)·

元素分析

計算値 (C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>Brとして) 実調値 C 47.86 C 47.79 H 4.35 H 4.47

#### 参考例·2

2α-ヒドロキシ-1β-ヒドロキシメテル-3aβH. 8bβH-2、3、3a、8b-テトラヒドロ-1H-5-シ クロペンタ(b)ペングフラニルオキシ-節酸メテル(2)

**2** 

7 - プロモー 2 α , 5 - ジヒドロキシ - 1 β -ヒドロキシメチル - 3 a β H , 8 b β H - 2 , 3 , 3 a , 8 b -

で洗い、無水磁酸マダネシウムで乾燥し、機和すると15.4 \*の残盗が得られた。得られた粗結品の一部をエタノールより再結晶して純粋な7 - プロモー2 α - ヒドロキシ・1 β - ヒドロキシメチル - 3 a β H , 8 b β H - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロー1 H - 5 - シグロペンタ(b)ペンソフラニルオキシ酢酸メテルを得た。この構造は以下のデータより確認した。

m.p.: 174.8~176.3 C

IR(KBr进): 3270.3070.2925,2875,1740.

1610.1580.1470.1430.1390.1350.

1340.1320.1290.1270.1240.1220.

1195.1150.1120.1100.1070.1040.

1015.960.900.860.795.730.700.

660.620.600.530.480.430 cm <sup>-1</sup>

NMR(90MHz, DMSO-d<sub>8</sub>, &): 1.5-2.0(2H,m);

2.2-2.6(1H,m); 3.2-4.0(4H,m);

3.70(3H,s); 4.6-4.9(2H,m); 4.80

## 特開昭62-265279 (63)

再抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水(100 4)で洗い、無水炭はマクネシウムで乾燥し、酸 箱すると48.09の租耕品が得られた。これを酢 酸エナルで再結晶すると純粋な白色結晶の2α~ ヒドロキシ・1 8 - ヒドロキシメチル - 3a8H. 8b/11-2,3,3a,8b-++9efp-1H-5 - シクロペンタ [b]ペンソフラニルオキシ酢酸 メチル (37.71、128 mmol)が得られた。 は 液を繊維後カラムクロマトグラフィー(シリカゲ ル:アセトニトリル/塩化メチレン1:3~1:1) によつて精製し5.509(18.7 numol)の2α-ヒドロキシ・18-ヒドロキシメチル-3a811. 8b/11-2,3,3a,8b-71968-1H-5 - シクロペンタン [b] ペンソフラニルオキシ酢 奴メナルが得られた。(全収率78.5%)。との 構造は以下のデータより確認した。

m.p.: 101.5 - 102 C (酢酸エチル/シクロヘキサン より再結晶 )

(2H,s); 5.0 - 5.4 (1H,m); 6.8 - 7.2 (2H,m)

MASS(EI法、m/e):372, 374(M<sup>+</sup>)

兄素分析

計算値(Cte Ht+Oe Brとして) 実測値

C: 48.27

C: 48.36

H: 4.59

H: 4.8 2

上記で得られた祖7・プロモ・2α - ヒドロキシー1月 - ヒドロキシメテル - 3a月H,8b月H - 2,3,3a,8b-テトラヒドロー1H - 5 - シクロペンタ[b]ペンプフラニルオキシ酢酸メテルと改造を合わせてメタノール(44)に落かし、10 メパラジウム活性炎(119)を加えて水累界出気下室温で1時間投押した。反応混合物を呼過し、砂液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(400㎡)を加え、400㎡になるまで漁舶した。漁稲液に水(200㎡)と酢酸エテル(14)を加えて分配した後、水屑を酢酸エテル(200㎡×6)で

IR(KBr法): 3260.2930.1750.1740.1620,

1590.1490.1460.1440.1400.1335.

1300,1270.1250.1220.1200,1170.

1110.1090.1050.1030.1010.960.

910.850.770.740.700.680.650.610.

560,540,370,360 cm -1

NMR(400MHz, CDCL; , 8): 1.95 - 2.0 (1H, m);

2.10 (1H, ddd. J=4.9, 7.8, £14.0Hz);

2.17 (1H, dq, J = 5.6, 8.0 Hz); 2.3 - 2.4

(111.m, TNJ-N); 2.59(1H.dt.J=

6.8, 14.0 Hz); 3.44 (1H, 1, J = 8.0 Hz);

3.7 - 3.8 (1H,m); 3.78 (3H,s); 3.9 -

4.0 (1H,m); 4.1 ~ 4.2 (1H,m); 4.7 1(1H,

d.J=16.1Hz); 4.73(1H.d.J=16.1Hz);

5.21 (1H.ddd, J= 4.9.6.8, 8.0 Hz); 6.72

(111.d.J=7.8Hz); 6.78(1H.t.J=

7.8Hz); 6.85 (1H; d, J=7.8Hz)

MASS(EI法、m/e):294(M<sup>+</sup>)

#### 元类分析

針算値(CisHisOs として)

奖则值

C: 61.21

C: 60.99

H: 6.17

H: 6.11

#### 台灣例 3

2α-ペンソイルオキシ-1β-ヒドロキシメ チル-3aβH,8bβH-2,3,3a.8b-テ トラヒドロ-1H-5-シクロペンタ(b)ペンソ フラニルオキシ作成メナル(3)

3

# 特開昭 62-265279 (64)

2 α -ヒドロキシ - 1 β -ヒドロキシメチル -3 a # H . 8 b # H - 2 , 3 , 3 a , 8 b - 7 } E ドロ・1H - 5 -シクロペンタ(b)ペンソフラニ ルオキシ酢酸メテル ( 4 2.4 f , 1 4 4 mmol)を無 水THF(600g)に落かし、この溶液に無水 トリエチルアミン (90.3 ml, 648 mmol) と 塩化トリテル (9 0.3 F , 3 2.3 mmol)を加えて 7時間遺硫した。反応混合液を0℃に冷却し、無 水トリエチルアミン (80.2 ml, 575 mmol)と ペンソイルクロライド (5 0.2 ml, 4 3 2 mmol) を加え、室風で14時間批拌した。この反応混合 物を0℃に冷却し、メメノール(200៧)と 5.2 4 規定のメタノール塩酸(100 ml,524 inmol)を加えて重視で12時間提择した。つづい て八合物を0℃に冷却し、炭酸水未ナトリウム30 9を加えてpil=7とした。微粒後得られた残迹 に節ロエテル(800g)を加えて戸過し、得ら れた結晶を酢酸エナル(400××3)で洗つた。

が夜を合わせて、1 L になるまで資報し、この最 総液に1規定塩酸(200㎡)を加えて分離し、 有機関を水(200㎡×3)、飽和食塩水で洗い、 無水破散マグネシウムで乾燥した。設額後強盗を カラムクロマトグラフィー(シリカゲル:酢酸エ ナル/シクロヘキサン1:10~1:1)によつ て精製すると白色結晶の2α-ペンソイルオキシ -1β-ヒドロキシメナル-3aβH,8bβH-2,3,3a,8b-テトラヒドロ~1H-5-シクロペ ンタ〔b〕ペンソフラユルオヤン酢酸メナル(47.2ま、 119 mmo1)が823年の収率で得られた。この 構造は以下データより確認した。

m.p. : 52 - 54 ℃ (エーテルから再結晶 )

IR(KBr法): 3520.3400.3060.3000.2950, 2890.1740.1710.1620.1600.1490, 1470.1440.1390.1370.1320.1300. 1280.1230.1190.1180.1160.1110. 1070.1040.1020.1000.990.970.950.

920.875.840.820.760.740.720.640. 600.550.520 cm <sup>-1</sup>

NMR (400 MHz, CDC21, \*): 21 - 2.2 (1H.m);

2.45 (1H.dt, J=3.6.15.1Hz); 2.50

(1H.m); 2.63 (1H.ddd, J=5.9.6.8,

15.1 Hz); 3.75 (3H.a); 3.77 (2H.d,

J=5.0 Hz); 3.83 (1H.dd.J=5.0.8.8

Hz); 4.65 (1H.d.J=16.1 Hz); 4.68

(1H.d.J=16.1 Hz); 5.35 - 5.45 (2H.m); 6.74 (1H.d.J=7.4 Hz); 6.77 (1H.t.J=7.4 Hz);

7.31 (2H.t.J=8.0 Hz); 7.49 (1H.t.J=8.0 Hz); 7.62 (2H.d.J=8.0 Hz);

MASS(EI进, m/e):398(M<sup>+</sup>)

## 元米分析

計算値 (C<sub>12</sub>[J<sub>12</sub>O<sub>7</sub>として) 美側値 C: 6 6.3 2 C: 6 6.1 0 II: 5.5 7 H: 5.5 9

#### 台灣例 4

2α-アセトキシ-1β-ヒドロキシメテル3 aβH,8 bβH-2,3,3a,8b-テトラヒド
ロ-1H-5-シクロペンタ(b)ペンソフラニル
オキシ酢酸メテルエステル(4)

アルゴン気液下、2α-ヒドロキシ-1β-ヒ ドロキシメテル-3aβH,8bβH-2,3,3a, 8b-テトラヒドロ-1H-5-シタロペンタ[b] ペンゾフラニルオキシ酢酸メチルエステル(22.00 タ,74.7 mmol) を紙水THF(400m) に初かし、 この移族に無水トリエテルアミン(46.2m,332

## 特問昭62-265279 (65)

メチル - 3 a pH . 8 b pH - 2 , 3 , 3 a , 8 b - チトラヒドロ - 1 H - 5 - シクロペンタ(b)ペンソフラニルオキシ酢酸メチルエスチル(17.179,5 1.0 mmol)が 6 8.3 多の収率で得られた。m.p.: 8 2.5~8 3 C (酢酸エチル/シクロヘキサンから再結晶、無色針状結晶)

IR(KBr法): 3510.2970.2950.2925.2880.

2820.1724.1617.1592.1491.1467.

1439.1429.1376.1369.1332.1317.

1298.1245.1190.1150.1110.1075.

1060.1013.980.962.927.894.841.

822.784.769.732.706.654.637.609 ロー・

NMR(400 MHz.CDC Lz. &): 1.82(1H. 停広いま):

1.87(3H.s); 2.24~2.32(2H.m);

1.87(3H,s); 2.24~2.32(2H,m); 2.53~2.62(1H,m); 3.67~3.78(3H,m); 3.79(3H,s); 4.73(2H,s); 5.07 (1H,dd,J=12.21,6.35Hz); 5.25~ 5.31(1H,m); 6.70~6.90(3H,m)

混合物を 0 ℃に冷却し炭酸水素ナトリウム (120 g,1.43 mol)を加えて pH 7 とし、沈腴を伊遇した後、 が液を液糖した。残渣に水 (100 ml)を加え、 これを酢酸エチル (100 ml×5)で抽出し、 ついで酢酸エチル 個を 1規定塩酸 (100 ml)、 炭酸水栗ナトリウム水溶液 (100 ml)、 水 (200 ml)、 粒和食塩水 (200 ml)で洗い、 無水硫酸ナトリウムで乾燥後、 微縮した。 得られた残盗をカラムクロマト ダラフィー (シリカゲル、 作酸エチル/シクロヘキサン=1:1)で分配精

殺すると、2は-アセトキシ-1月-ヒドロキシ

mmol)と塩化トリチル(46.898,168 mmol)

を加えて、7時間透流した。この反応進合物に無水ピリジン (100.2 al., 1.24 mol)と無水酢酸

(49.1 ml, 0.520 mol)を加え室風で48時間提 拌した。との反応混合物を0でに冷却し、メタノ

ール塩酸 ( 5.2 4 規定、 2 1 5 M 、 1.1 3 mol )

を加えて盆風で10時間投料した。つづいて反応

MASS(EI法.m/e):336(M<sup>+</sup>)

元常分析

計算值(C17H20O7): 実測値

C: 60.71 C: 60.91

H: 5.99 H: 6.03

#### 多为例 5

d - 7 - プロモ - 2 α - ヒドロキシ - 1 β - ヒドロキシメチル - 3 a β H . 8 b β H - 2 . 3 . 3 a . 8 b - テトラヒドロ - 1 H - 5 - シクロペンタ(b) ペンゾフランカルポン版(5)

5

de -7 -プロモー2 a -ヒドロキシー18 -ヒドロキシメチル - 3a/H.8b/H-2.3,3a, 8b - テトラヒドロ - 1H - 5 - シクロペンダ(b) ペンプフランカルポン酸 (32.5%,99 mmal)及 び d - cis -N - ペン ジル - 2 - ヒドロキンメチルシ クロヘキシルアミン (21.7%、99 mmol)をエタノー ル(70m)に加熱形解させたのちに宝はまで冷 却し、d-カルポン酸・d-アミンの塩の種品を 接種し、三日間放催した。得られた結晶を、さら にエタノール(70៧)で、次に50多メタノー ル水裕族(10㎡)で再始品するとは-7-プロ モー2 α - ヒドロキシ - 1 β - ヒドロキシメチル - 3 a \$ H . 8 b \$ H - 2 . 3 . 3 a . 8 b - + + > E + 5 - 1 H - 5 -シクロペンタ [b] ペンゾフランカルボンは・ d-cis-N-ペンジル-2-ヒドロキシメチルシ クロヘキシルアミン塩が 5.3 0 タ母られた(収率 9.8 % )。この結晶を深留水(40 ml)に分散さ せ6N-硫酸(6型)を加え30分間批拌すると

# 特開昭 62-265279 (66)

d - カルポン酸が析出した。とれを严遏した後、 結晶をアセトン(10.ml)で洗浄し、乾燥して、 d - 7 - プロモー2α - ヒドロキシー1β - ヒド ロキシメテルー3aβH,8bβH-2,3,3a-8b - テトラヒドロー1H-5-シクロペンタ[b] ペンソフランカルポン酸を得た(収益3.00ま、 収率9.35)。光学純度はジアソメタンによりカ ルポン酸をメテルエステルに変換した後液体クロ マトタラフィーにより測定した。

**光学純度** 99≶以上

カラム:YHC-pack A-KO3 4.8ダ×250 mm

移動相:n-ヘキサン/エタノール/塩化メチレン=85/10/5

选 道:1≠/min

oven temp : room temp

次光度 【a)<sub>D</sub> = +15.2°(c=0.92・メタノール)

m.p.: 115.5 ~ 116.5 °C

IR(KBr法):3640.3500.3400~2500.3110.

2980.2850.1695.1650.1605.1450,

1390,1370,1350,1335,1305,1300,
1260,1240,1220,1170,1120,1075,
1020,995,950,915,885,870,840,795,
790,690,655,620,560,525cm<sup>-1</sup>

NMR (400 MHx, CDC L<sub>2</sub> - DMSO - d<sub>6</sub>, 8): 2.02~2.10
(2H,m); 2.50~ 2.57 (1H,m); 2.80~
3.20 (3H,bs); 3.60 (1H,t,J=7.81lz);
3.65 (1H,dd,J=5.4,10.5Hz); 3.78
(1H,dd,J=5.4,10.4liz); 4.01 (1H,dd,J=6.5Hz); 5.31 (1H,ddd,J=5.4,

7.8.9.3 Hz); 7.52(1H,m); 7.81(1H,

MASS(EI法、m/e):328,330(M<sup>+</sup>)

d.J = 2.4 Hz)

高分解館マススペクトル

計算値(C1aHtaOaBr.M+): 327.9909

**吳阅憶(M<sup>+</sup>) : 327.9928** 

#### 多考例 6

d - 2 α - ヒドロキシ - 1 β - ヒドロキシメナ
ル - 3 a β H . 8 b β H - 2 . 3 , 3 a , 8 b - テトラ
ヒドロ - 1 H - 5 - シクロペンタ [b] ペンソフラ
ンカルポン酸メテルエステル(6)

~

d - 7 - プロモ - 2 C - ヒドロキシ - 1 月 - ヒドロキシメテル - 3 a 月 H , 8 b 月 H - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロ - 1 H - 5 - シクロペンタ(b) ペンゾフランカルポン段(29.189,88.4 mmol)をメタノール(1.5 4)に前かし、10 メパラジウム活性段(39)を加え水米雰囲気下室

風で2時間操拌した。次化アルゴン下で反応液を3時間登成した後炉過した。炉液を設縮し、残盗に水(200㎡)を加え、クロロホルム(300㎡×3)で放出し、総和食塩水(100㎡)で洗い、無水硫酸マグネンウムで乾燥し、設縮すると223 \*の租結晶が得られた。これを酢酸エテルで再結品するとプリズム結晶のd-2α-ヒドロキシー1β-ヒドロキンノテル-3aβH,8bβH-2,3,3a.8b-ナトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ(b)ペンプフランカルポン酸メテルエステル(20.879,791mmol,収率89.45)が得られた。この構造は以下のデータにより確認した。
次光度 (α) 20 =+109.8°(c=1.028, メタノール)m.p.: 154~155℃

IR(KBr法): 3280.3170.3030.2990.2950.

2900,1720,1605,1445,1430,1370,

1355,1315,1275,1250,1220,1190,

1170,1140,1105,1075,1065,1055,

特開昭62-265279 (67)

1040.1015.995.965.930.905.880. 855.840.765.710.625 cm<sup>-1</sup>

NMR(400 MHz, CDC2s - DMSO - do, 3): 2.01~

2.08(2H,m); 2.56~2.63(1H,m);

3.54(1H,t,J=8.3Hz); 3.78(2H,t,

J=5.4Hz); 3.88(3H,s); 4.05(1H,

d,J=4.9Hz); 4.01~4.08(1H,m);

4.14(1H,t,J=5.3Hz); 5.26(1H,

ddd,J=5.3,8.3,9.3Hz); 6.86(1H,

t,J=7.3Hz); 7.41(1H,m); 7.70

(1H,dd,J=1.0,7.3Hz)

MASS(EI法, m/e):264(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

 計算值(C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>8</sub>, M<sup>+</sup>)
 264.0962

 突到恒
 M<sup>+</sup>
 264.0980

多考例 7

d - 2α - ヒドロキシ - 1β - トリテルオキシ

旋光度: (α)<sub>D</sub><sup>20</sup> = +9 4.1 3° (c = 1.176 . メ タノール)

IR(核缺法): 3600-3100.3090,3050.3010. 2930.1705.1605.1485.1460.1440. 1430.1370.1350.1330.1290.1270. メナル - 3 2 βH , 8 b βH - 2 , 3 , 3 a , 8 b - ア トラヒドロ - 1 H - 5 - シクロペンタ (b)ペンゾ フランカルポン欧メナルエスナル (7)

アルゴン気流下、d-2α-ヒドロキシ-1月 ヒドロキシメナル-3a月H,8b月H-2,3,3a, 8b-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ(b) ペンソフランカルポン酸メナルエステル (9.39, 36.9 mmol)を無水THF(200 ml)に形かした 密衩に無水トリエナルアミン (15.45 ml, 111 mmol)と塩化トリナル (15.45 pl, 55.4 mmol) を加え、3時間遠流した。反応液を冷却し6規定

> 1210,1180,1135,1060,1030,1000, 970,930,895,845,750,700 cm <sup>-1</sup>

NMR(400 MHz.CDC21, 8): 2.07-2.14(2H, m); 2.16-2.23(1H,m); 2.56(1H, dt. J=6.8.14.2 Hz); 3.26(1H, dd. J=6.8.9.0 Hz); 3.40-3.45(1H,m); 3.88(3H,s); 5.29(1H, ddd. J=4.4, 6.8.9.0 Hz); 6.83(1H,t.J=7.3 Hz); 7.15(1H,m); 7.24-7.34(9H,m); 7.46(6H,m); 7.73(1H,m)

MASS(EI法, m/e: 506 (M<sup>+</sup>) 高分解能マススペクトル

**計算値(C33 H30 O8 , M<sup>+</sup>): 506.2112** 央側値(M<sup>+</sup>) : 506.2103

#### 如为例 8

d-2α-ヒドロキシ-1β-トリテルオキシメテルー
3 a β H , 8 b β H - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロー
1 H - 5 - シクロペンタ(b)ペンプフラユルメテルケト
ン(8)

水染化ナトリウム (60%ミネラルオイルデイスパージョン、4.5%、113 mmol)をn-ペンタン (10mi×3)で洗つた後乾燥し、アルゴン気流下で無水 DMSO (100 mi)を加え、70℃で1時間 加熱した。屋庭まで冷却後無水 THF (50mi)を加えた。さらに無水 THF (50mi)に溶解したd-2α-

旋光设: (a)<sup>20</sup> = +96.03 (c = 0.882,メタノール)

M.p.: 76.5 - 78.0 C

IR(KBr法):3600-3200,3090,3070,3040,

2930.2855.1740.1660.1600.1490.

1465.1445.1410.1365,1335,1285.

1250.1230.1195.1155.1090.1075.

ヒドロキシー1 β - トリテルオキシメテル-3aβH.

8bβH-2,3,3s.8b-テトラヒドロ-1H-5シクロペンタ(b)ペンゾフランカルポン酸メテルエステ
ル(14.0 g,27.7 mmol)の耐液を氷冷下で隔下
した。1時間撹拌した後反応液をロータリーエパ
ポレータで凝結した。さらに真空ポンプで設圧に
して80℃でDMSOを留去した。残渣に水(100 ml)を加え1N塩酸で pH を4とした後、クロロホ
ルム(300 ml,150 ml×2)で抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水(100 ml)で洗つた後、緑水
硫酸ナトリウムで乾燥し嫉稲して d-2α-ヒドロキシ
-1β-トリテルオキシメテル-3aβH,8bβH-2,
3,3a,8b-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ
(b)ペンソフラニルメテルスルフイニルメテルケトンの
粗棺製物を初た。

次にエタノール(80 ml)と酢酸(80 ml)の中に亜鉛 粉末(18.29,278 mmol)を加えた。その中に氷冷 下でエタノール(80 ml)に得かした上配租精製物を属下 し、2時間重風で批拌した。反応被を其空ポンプで調超し た後、酢酸エチル(100 ml)を加え、さらに炭酸水栄ナ トリウム(309)を加え10分間投料した。反応液を炉

> 1025.1005, 965, 940, 930, 910, 850, 835, 800, 770, 750, 715, 660, 635, 600, 580 ca<sup>-1</sup>

NMR (400 MHz, CDC2; , 8): 2.03-2.10(2H, m); 2.17-2.22(1H, m); 2.56-2.63
(1H, m); 2.61(3H, s); 3.27(1H, dd, J=7.3, 9.8 Hz); 3.40-3.49(2H, m); 4.10-4.12(1H, m); 5.23(1H, ddd, J=4.9, 7.3, 8.8 Hz); 6.85(1H, i.J=7.5 Hz); 7.12-7.14(1H, m); 7.23-7.35(9H, m); 7.44-7.46(6H,

MASS(EI法, m/e): 490 (M<sup>+</sup>)

m); 7.68 - 7.71(1H,m)

高分解記マススペクトル

計算値 (C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub> , M<sup>+</sup>): 490.2108 英側線 (M<sup>+</sup>) : 490.2126

## 特開昭 62-265279 (69)

## 参考例 9

d - 5 - アセトキシ - 2α - ヒドロキシ - 1β - トリチルオキンメチル - 3 a βH. 8 b βH - 2. 3. 3 a. 8 b - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ(b) ベンゾフラン(g)

9

d-2d-ヒドロギシ-1β-トリチルオキシメチル-3aβH.8bβH-2.3,3a,8b-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ(b)ペンソフラニルメチルケトン(7.5g,15.3 mmol)を塩化メチレン(30ml)に溶解した耐液に炭酸水素ナトリウム(6.4g,76.5 mmol)を加え、氷冷下でメタクロロ磁安感香酸(8.3g,48.3 mmol)を加えて10分間強弾した後、盆盆で軽複弾件した。

旋 光 度 : (α)<sup>10</sup> = +74.19°(c = 0.868. メタ

IR(被威徒): 3600-3200, 3090, 3050, 3020, 2970, 2930, 2860, 1760, 1730, 1615, 1600, 1485, 1460, 1445, 1365, 1260, 1245, 1215, 1180, 1150, 1070, 1045, 995, 955, 940, 910, 895, 845, 775, 760, 745, 700, 635 cm<sup>-1</sup>

NMR (400 MHz., 2.04 - 2.10 (1 H, m); 2.26 - CDCs, 8)

2.28 (2 H, m); 2.29 (1 H, s); 2.41 - 2.48 (1 H, m); 3.22 (1 H, dd. J = 7.3. 9.3 Hz); 3.49 (1 H, dd. J = 5.4. 9.3 Hz); 3.49 (1 H, dd. J = 6.3. 8.3 Hz); 4.05 - 4.10 (1 H, m); 5.19 (1 H, ddd. J = 4.4. 6.3. 8.3 Hz); 6.78 - 6.91 (3 H, m); 7.24 - 7.34 (9 H, m); 7.43 - 7.46 (6 H, m)

MASS(EI 注. 50G(M<sup>+</sup>) m/e):

翌日、反応液に亜硫酸水素ナトリウム(15+) を加え30分川投拌した。反応退合物を口込し、 口液を設励した。残液に即収エナル(100㎡)を 加え、さらに炭陰水洪ナトリウム(158)を加 え、30分間撹拌した後口巡した。口液に水(100 が)を加え、1 N 塩酸で pHを4 にした後有機出と 水層に分離した。水層をさらに遊戯エチル(150 m.  $50 m \times 2$  )で抽出し、有級船をあわせて趙 和設成水業ナトリウム水溶液(100㎡)で洗い。 無水碗破ナトリウムで乾燥した後馥郁した。得ら れた油状物をカラムクロマトグラフィー(シリカ ゲル、シクロヘキサン/酢液エチル8/1→8/1) で分別精製しは-5-デセトキシ-2α-ヒドロ キシー1月-トリテルオキシメチルー32月1. 8 b 月 H - 2. 3. 3 a. 8 b - ナトラヒドロー 1 H - シクロペンタ[b] ペンプフラン ( 5.3 9 . 1 0.4 mmol)を初た(収率 68.0%)。この傾遠住以 下のデータにより確認した。

高分併能マススペクトル計算値(C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>C); M<sup>+</sup>): 506.2093 実例銃(M<sup>+</sup>): 506.2101

#### **谷净例10**

d - 2α - ヒドロキシ - 1 β - トリナルオキシメナル -- 3 a β H, 8 b β H - 2, 3, 3 a, 8 b - テトラヒ ドロ - 1 H - 5 - シクロペンタ (b) ペンソフラニルオ キンω RRメナルエステル(Q

d - 5 - アセトキシ - 2 u - ヒドロキシ - 1 d - トリチルコキシメチル - 3 a d H, 8 b d H - 2, 3, 3
a, 8 b - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ (b) ペンプフラン (6.2 g, 12.3 mmol) をメタノール
(50 m) に好かした砂酸に、水冷下で、川遠山以した 0.9 N 水喰化カリウムメタノール経液を以下

## 特開昭62-265279 (70)

した。30分裂メタノールを實去し、残液にペン ゼンを加え共胡乾淡した。次にとの残骸を DMF (50m)に浴かし、DMF(20m)に浴かした プロモ酢液メテル (17.4 ml, 18.5 mmol)を海下 した。との混合物を窓盗で2時間投拝した後放圧 でDMFを留去した。残液に水(50ml)を加えて 酢酸エチル(50㎡×3)で抽出し、飽和食塩水 (50㎡)で沈い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し た後額額した。得られた曲状物をカラムクロマト グラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/シクロへ キサンロ1/1)で分別特別し、酢酸エチル/シク ロヘキサン(1/1)で再結晶して、白色結晶のd‐ 2 α - ヒドロキシー1 β - トリナルオキシメナル-3 a \$ H, 8 b \$ H - 2, 3, 3 a, 8 b - 7 \ 7 \ F ロー1H-5-シクロペンタ(b) ペンプフラニルオキ ン部(皮メナル ( 6.9 9. 9.1 mmol )を得た ( 収率 74.3 % )。この匈逸は以下のデータにより確認し **た。** 

MASS (EI E. m/e): 538 (M<sup>+</sup>) 込分料能マススペクトル計算値 (C<sub>M</sub> H<sub>22</sub> O<sub>4</sub> , M<sup>+</sup>): 536.2199

奖勋值(M<sup>+</sup>) : 536.2201

#### **西考例 11**

d - 2 α - アセトウシ - 1 ダ - ビドロキシメナルー
3 a β H , 8 b β H - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒ
ドロ - 1 H - 5 - シクロペンタ (b) ペンソフラニル
オキン師 政メチルエステル ND

d - 2α - ヒドロウシ - 1月 - トリナルオキシメナル - 3 a 月 H 、8 b 月 H - 2、3、3 a、8 b - ナトラヒドロ - 1 H - 5 - シクロペンタ(b) ペンソフラニルオキシ酢酸メナル(4.6 g、8.6 mmol)をピリジン(10.4 u)に沿かした溶板に氷冷下で無水酢酸

並 光 産: [ロ]0 =+50.37°(c=1.074. メタノ ール)

M. P. : 127.0 - 128.0 C

IR(KBr法): 3600 - 3200, 3060, 3020, 2975, 2950, 2905, 2860, 1760, 1740, 1602, 1598, 1480, 1445, 1435, 1390, 1385, 1370, 1340, 1325, 1305, 1300, 1265, 1240, 1230, 1210, 1185, 1175, 1115, 1090, 1075, 1050, 1035, 1000, 975, 940, 915, 895, 890, 860, 845, 780, 765, 750, 710, 695, 3175

NMR(400 2.04-2.11(1H.m); 2.21(1H.MHz.CDC.s<sub>0</sub>); d. J=4.4Hz); 2.24-2.27(1H.M); 3.23(1H.dd, J=7.3.9.3 Hz); 3.40-3.45(2H.m); 3.78(3H.s); 4.30-4.10(1H.m); 4.71(2H.s); 5.17(1H.ddd, J=4.9.7.3.8.8Hz); 6.67-8.76(3H.m); 7.23-7.34(9H.m); 7.42-7.51(6H.m)

(8.1 ml. 86 mmol)を加え、宝温で3時間接拝 した。次に反応液にメタノール(20㎡)を加え 氷冷下別途縄裂した 5.3 N 塩酸メタノール溶液 (35㎡)を加え、盆道で3時間投拝した。将び 0℃に冷却し、炭酸水素ナトリウム(20g)を 加えて『H7とした後、沈殿を口通し、口液を横縮 した。残後に水(15㎡)を加え、酢酸エテル (30 ml, 20 ml×3)で抽出し、飽和食塩水 (154)で洗い、無水硫ポナトリウムで飲料し た後後離した。得られた油状物をカラムクロマト プラフイーくシリカゲル、酢酸エナル/シクロへ キサン 1/0→ 2/1 ) で分別精製し、酢酸エチル /シクロヘキサン(2/1)で再結晶するとプリ ズム結晶のd-2α-アセトキシ-1β-ヒドロ キンメナル - 3 a 月 H , 8 b 月 H - 2、3、3 a、8 b-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ペ ンプフラニルオキシ酢娘メナルエステル(2.40%。 7.1 mmol )が得られた(収器 83.1 · )。

## 特開昭 62-265279 (71)

との構造は以下のデータにより確認した。

廃 光 度: [メ]g ⇒+26.28° (c = 1.286.メタノール)

M. P. : 80.5 - 81.0 C

IR(KBr法): 3550. 3010. 2990. 2955. 2920.
2910. 2820. 1750. 1735. 1615.
1585. 1495. 1465. 1440. 1380.
1360. 1310、1255. 1225. 1195.
1185. 1125. 1105. 1075. 1060.
1045. 1020. 1005. 975. 955. 910.
885. 850. 835. 795. 770. 730.
695. 663. 640. 620. 605. 580.

10.7 Hz); 6.72 - 6.79 (2H, m);

ラン(180平)のTHF(5 × ) 溶液にアセメー ル ( 2 叫 )を加え。さらに p - トルエンスルホン酸 (200♥)のTHF(10≤) 耐液を 0.3 ≤加えて 60℃で6時間、80℃で1.5時間加熱撹拌した。 得られた反応混合物に水(3㎡)と炭酸水栗ナト リウム (280平)を加えて繊縮し、残渣を酢酸エ チル (30 ml, 20 ml×2)で抽出した。抽出液を あわせて水及び鹿和食塩水で洗浄し、乾燥し、碘 紹すると200円の租生成物が得られた。これを酢 俊エテル/π-ヘキサン(8型/10 =)により将 結晶すると47mの生成物が得られた。機和した 母放(195m)を上記と同様の条件で反応させ後 処理を行うと199号の租生成物が得られた。これ をメルク社ローパーカラム(シリカゲル:シクロ ヘキサン - 酢酸エチル四 2/1 )にて精製すると75 19. 前回とあわせて1229の6.8-ジプロモー 2 - メチルー 4 a CH. 4 b β H. 9 a β H. 10 a 月日-4, 48, 46, 98, 10, 10まーヘキサビ

ドロー1、3-ジオキシノ[5'、4':3,4]シクロ

6.87 (1 H. d. J = 7.3 Hz)

MASS(EI法, m/e): 336(M+)

高分別能マススペクトル計算値(C<sub>17</sub> H<sub>20</sub> O<sub>7</sub> , M<sup>+</sup>): 336.1209

実測値(M+): 336.1225

#### 谷考例 12

6.8-ジプロモ・2-メナル・4 a α H. 4 b β H. 9 a β H. 10 a β H - 4.4 a.4 b.9 a.10, 10 a - ヘキサヒドロ・1,3-ジオキシノ(5',4' :3,4)シクロペンタ(b)ペングフラン 02

5. 7 - ジプロモ - 2α - ヒドロキシ - 1 β - ヒドロキシメナル - 3 a β H. 8 b β H - 2. 3. 3 a. 8 b - ナトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ(b) ペンプフ

ペンタ [b] ペンプフランが得られた(収率 6 3 %)。 この構造は以下のデータにより確認した。

IR(KBr法): 2850.1600.1575.1160.750. 730cm<sup>-1</sup>

NMR(100 MHz, 1.36 (3 H, d, J = 5.0 Hz); 1.7 CDC  $L_3$ ,  $L_3$ ); 2.2 (2 H, m); 2.77 (1 H, m); 3.15 - 3.6 (2 H, m); 3.70 (1 H, t, J = 10.5 Hz); 4.40 (1 H, dd, J = 10.5, 4.0 Hz); 4.72 (1 H, q, J = 5.0 Hz); 5.24 (1 H, m); 7.14 (1 H, d, J = 2.0 Hz); 7.47 (1 H, d, J = 2.0 Hz)

MASS(EI.m/e): 398, 390, 392 (M<sup>+</sup>)

## 8 考例 13

6-プロモ-2-メチル-4aαH, 4bβH, 9a月 H, 10a月H-4, 4a, 4b, 9a, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1, 3-ジオキシノ[5', 4':3, 4] シクロペンタ(b) ペンパフラニルアルデヒド(13

## 特開昭62-265279 (72)

アルゴン気流下。 6.8-ジプロモ-2-メチル
-4aαH.4bβH.9αβH.10aβH-4.4
a.4b,9a,10.10a-ヘキサヒドロ-1.3
-ジオキシノ(3',4':3.4]シクロペンタ(b]
ペンプフラン(12.79,32.56mmol)を無水TH
F(200 ml)に俗かした脊液に、1.81規定のシクロヘキシルマグネシウムクロライド(21.6 ml)を加え、40℃で3時間加熱した。反応混合物を屋風に反し、無水DMF(63 ml,814mmol)を加えて10分間洗拌した後、飽和塩化アンモニウム水
溶液(150 ml)を加え、酢酸エチル(100 ml×3)で油出した。有機層を合わせて水(300 ml), 飽和 血液水(300 ml), 飽和 血液水(300 ml), 飽

702 . 675 . 642 . 601 cm-1

NMR(100 MHz. 1.37 (3 H. d. J = 5.06 Hz);
1.60 - 2.25 (2 H. m); 2.65 3.57 (3 H. m); 3.73 (1 H. t.
J = 10.56 Hz); 4.41 (1 H. dd.
J = 10.56. 4.39 Hz); 4.73 (1 H.
q. J = 5.06 Hz); 5.20 - 5.42
(1 H. m); 7.32 - 7.41 (1 H. m)
7.70 - 7.80 (1 H. m); 10.11 (1 H. s)

MASS(EI法、m/c): 338 (M+)

# **举为例 14**

1, 1-ジプロモー2-[6-プロモー2-メテルー4a αH, 4b βH, 9 αβH, 10 aβH - 4, 4a,]
4b, 9a, 10, 10 a - ヘキサヒドロー1, 3-ジオキシノ(5', 4': 3, 4]シタロペンタ[b]ペンソフラニル]エチレン(4

(509)で吃妊した後、強縮した。初られた租 精物をクロロホルム/n - ヘキサン(18/1)で再 動品すると無色針状品(8.269)が待られた。一 方ろ被を機縮し、残盗をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル;酢酸エテル/シクロヘキサン四 1:2)によつて構製すると、1.989の6-プロ モー2-メテルー4aαH、4bβH、9aβH、10 aβH-4、4a、4b、9a、10、10a-ヘキサ ヒドロー1、3-ジオキシノ[5'、4':3、4]シク ロペンタ(b)ペンソフラニルアルデヒド(10.249、 30.12 mmol 収率93 が おられた。 この構造は以下のデータより確認した。

• 1

M. p. : 212 - 213 C

IR(KBr注): 3070. 2980. 2945. 2870. 1669. 1600. 1442. 1381. 1360. 1339. 1313. 1259. 1222. 1203. 1186. 1167. 1143. 1124. 1103. 1065. 1042. 1021. 1003. 989. 960. 928. 882. 865. 825. 750. 724.

## 特開昭62-265279 (73)

使した後の紹すると 31.79 9の の形物が得られた。 これを、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル; ジクロロメタン) によつて精製すると、1,1 -ジブロモー2~(6 - ブロモー2 - メテルー4 a α H, 4 b β H, 9 a β H, 10 a β H - 4,4 a,4 b,9 a,以10 a - ヘキサヒドロー1,3.-ジオキシノ(5'.4':3,4)シクロペンタ(b) ペンソフラニル] エテ レン(4.3156 9,8.95 mmol) が 5 6 多の収率で得 られた。これを、酢酸エチル/n - ヘキサン(6/ 15) から再結晶すると、無色針状晶が得られた。 この構造は以下のデータより確認した。

M. p. : 128 - 130 C

IR(KBr法): 2950. 2910. 2890. 2850. 1600.
1574. 1442. 1422. 1382. 1348.
1304. 1243. 1230. 1203. 1180.
1155. 1135. 1110. 1070. 1041.
1002. 998. 960. 880. 868.
843. 825. 743, 675, 658, 635.
602 cm<sup>-1</sup>

アルゴン気流下、1,1-ジプロモ-2-[6-プロモ-2-メチル-4aaH, 4bβH, 9aβH, 10a/H-4, 4a, 4b, 9a, 10, 10a-~ **キサヒドロー1.3-ジオキシノ[5',4':3.4]** シクロペンタ(h)ペンプフラニル]エチレン(4.41 P、 9.15 mmol )を無水THF ( 100 ml) に啓かし、 - 110 ℃で 1.58 規定のn - プテルリテウム ( 18.5 ㎡, 29.3 mmol)を加え、5分間提择した。反応混合物 に飽和塩化アンモニウム水格液(50%)を加えて 酢酸エチル(40㎡×3)で抽出した。有機階を合 わせて水(100 = ), 飽和食塩水(100 = )で洗い、 無水飢酸ナトリウム(259)で乾燥した後、設績 すると、 3.109 8 の租結品が得られた。これを、カ ラムクロマトグラフィー(シリカゲル;酢酸エナル/ シクロヘキサン=1/3)によつて精製すると、2 - / fn - 4 a a H. 4 b # H. 9 a # H. 10 a # H - 4. 4a. 4b. 9a. 10. 10a - ヘギザヒドロ - 1, 3 - ジオキシノ[5', 4'; 3, 4]シクロペン

NMR(100 MHz. 1.36 (3 H. d. J = 5.06 Hz); CDCs<sub>1</sub>.  $\delta$ ): 1.60 - 2.18 (2 H. m); 2.55 -2.91 (1 H. m); 3.01 - 3.51 (2 H. m); 3.70 (1 H. t. J = 10.56 Hz); 4.34 (1 H. dd, J = 10.56. 4.62 Hz); ; 4.71 (1 H. q, J = 6.06 Hz); 5.02 - 5.32 (1 H. m); 7.16 (1 H. d, J = 1.98 Hz); 7.43 (1 H. s); 7.76 (1 H. d, J = 1.98 Hz)

MASS(EI法.m/e): 492 (M+)

### 事为例 15

2-メナル-4aαH、4bβH、9aβH、10aβ H-4、4x、4b、9a、10、10a-ヘキサビドロ-1、3-ジオキシノ(5'、4':3、4)シクロペンタ(b)ペンソフラニルアなテレン[5]

15

タ(b) ペンソフラニルアセチレン(1.975 f. 8.03 mmol)が88 fの収率で得られた。とれを作成エチル/シクロヘキサン(3/1)で再結晶すると無色針状晶が得られた。この構造は、以下のデータより確認した。

M. p. : 148 - 148.5 C

IR(KBr法): 3260、2990、2950、2875、2845、 2800、2100、1588、1442、1405、 1379、1345、1330、1303、1255、 1230、1210、1199、1150、1124、 1108、1081、1068、1057、1032、 1008、995、961、928、905、881、 862、853、830、784、762、740、 701、675、634、604 cm<sup>-1</sup>

NMR (100 MHz., CDC<sub>20</sub>, 8)

1.36 (3 H, d, J = 5.38 Hz);

1.82 - 1.91 (1 H, m); 2.02 - 2.10

(1 H, m); 2.74 - 2.82 (1 H, m); 3.18 (1 H, t, J = 8.3 Hz);

; 3.30 (1 H, s); 3.40 - 3.46

(1 H, m); 3.73 (1 H, q, J = 5.38 Hz); 5.17 - 5.31 (1 H, m)

### 特開昭62-265279 (74)

; 6.82 (1H. t, J=7.33Hz); 7.08 (1H. d. J=7.33Hz); 7.28 (1H. d. J=7.33Hz)

MASS(EI法, m/e): 256 (M+)

#### **参考例 16**

2-メナル-4=αH. 4bβH. 9=βH. 10=β H-4, 4=. 4b. 9=. 10. 10=-ヘキサヒド ロ-1. 3-ジオキシノ[5'. 4': 3. 4]シクロペ ンタ[b]ペンソフラニルプロピン彼メナルエステルU

アルゴン気流下、2-メナル-4 a α H. 4 b β H. 9 a β H. 10 a β H - 4. 4 a. 4 b, 9 a. 10. 10 a - ヘキサヒドロー1. 3 - ジオキシノ (5′, 4′: 3. 4) ンクロペンタ(b) ペンゾフラニルアセナレン

の収率で得られた。これを酢はエチルノシクロヘキサン(10/3)から再結晶すると、無色針状晶が得られた。この構造は、以下のデータより確認した。

M. p.: 150 - 151 C

IR(KBr注): 3001. 2950. 2860. 2800. 2200. 1701. 1590. 1464. 1440. 1410. 1380. 1352. 1325. 1310. 1284. 1258. 1210. 1148. 1124. 1105. 1074. 1058. 1035. 1005. 963. 945. 883. 864. 835. 812. 790. 761. 742. 709. 663. 642. 615 cm<sup>-1</sup>

NMR(100 MHz. 1.36 (3H, d. J=4.89Hz);
1.80-1.89 (1H. m); 2.022.09 (1H. m); 2.74-2.82 (1
H. m); 3.19 (1H. t. J=8.3
Hz); 3.40-3.47 (1H. m);
3.73 (1H. t. J=10.74Hz);
3.83 (3H. z); 4.39 (1H. dd.
J=10.74. 4.39Hz); 4.73 (1
H. q. J=4.89Hz); 5.22-5.28

(1.6313 F, 6.37 mmol)を無水THF(100 ml) に存かし、-78°で 1.58 規定のn - プテルリテゥム (6.05 ml. 9.58 mmol)を加えて、二段化炭素を5 分川吹き込んだ。反応混合物に飽和塩化アンモニ ウム水溶液(10 ml)を加え、さらに1規定塩酸(15 ×)を加えて、酢酸エテル(20××4)で抽出し た。 有機権を合わせて、水(100 以)、 協和金塩 水(100 叫)で洗い、無水磁紋ナトリウム(25 り)で乾燥した後、凝縮した。残液をメメノール (20㎡)に裕かし、氷冷下、ジアソメタンで処理 した後、強縮すると、2.5769の租給品が得られた。 これを、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル: 酢泉エナル/シクロヘキサン=1/2)によつて 相似すると、2-メチル-4=αH,4bμH,9a βH, 10 a βH - 4, 4 a, 4 b, 9 a, 10, 10 a - ヘキサヒドロー 1.3 - ジオキシ/(5'.4':3. 4 ] シクロペンタ (b] ペンソフラニルプロピン酸メ ナルエステル ( 1.9504 %. 6.21 mmol )が98 %

> (1H. m); 6.84 (1H. t. J = 7.33Hz); 7.17 (1H. d. J = 7.33Hz); 7.33 (1H. d. J = 7.33Hz)

MASS(EI法.m/e); 314 (M+)

## 松节例 17

2 G - ビドロキシ - 1 β - ビドロキシメナル - 3 m β H. N b β H - 2. 3. 3 m. 8 b - テトラヒドロ - 1 H - 5 - シクロペンタ (b) ペングフラニルプロピン依メナルエステル ①

2-メナル-4maH. 4b月H. 9m月H. 10m 月H-4. 4m. 4b. 9m. 10. 10m-ヘキサヒ ドロ-1. 3-ジオキシゲ (5'. 4': 3. 4]シクロ ペンタ(b) ペンソフラニルプロピン 放メテルエステ

# 特開昭62-265279 (75)

ル (1.9826 f. 6.25 mmol )をDME (20 ml)に溶 かした溶液に、1規定塩酸(9點)を加え、宝盘で 9時間30分間投拌した役。他和炭酸水素ナトリ ウム水溶液(30㎡)を加えて、酢酸エナル(30㎡ ×4)で抽出した。有機層を合わせて、水(100 献 ), 均和食塩水 (100 ml) で洗い、無水砒酸ナ トリウム(259)で乾燥した後、強縮すると、2 α-ヒドロキシ-1β-ヒドロキシメナル-3aβH. 8b#H-2.3.3a.8b-テトラヒドロ-1H-5 - シクロペンタ [b] ペンゾフラエルプロピン酸メ チルエステル ( 1.7988 f. 6.25 mmol ) が単一生成 物として定量的に得られた。とれを節はエチルノ シクロヘキサン(11/1)から再結晶すると、無 色針状晶が得られた。との構造は、以下のデータ より確認した。

M. p. : 128 - 129 C

IR(KBr法): 3230,2940,2910, 2875, 2200, 1702. 1585. 1464. 1434.1365.

アルゴン気流下、20-ヒドロキシ-18-ヒド ロキシメチル-3aβH, 8bβH-2, 3, 3a, 8 b - ナトラヒドロ - 1 H - 5 - シクロペンタ [b] ペ ンプフラニルプロピン酸メチルエステル(1.76829。 6.14 mmol )をTHF (25 ml)に耐かし、トリエチ ルアミン(3 ml, 21.5 mmol)と塩化トリチル(4.15 9, 15.3 mmol) を加え、4時間加熱遊洗した。 反応混合物を盆礁に戻し、ピリジン (7.5 ml, 92.1. mmol)と無水館像(5.8 ml, 61.4 mmol)を加え て一夜搅拌した。次に、反応退合物を氷冷し、5.24 M.p.: 82 - 83 C 規定の塩ぽメッノール俗液(22㎡)を加え、窒益 で 2 時間 1 0 分投搾した。反応適合物に炭酸水素 ナトリウム(101)を加え、さらに水(40ml) を加えて酢酸エチル(40ml×3)で抽出した。有

1345.1330.1320.1290.1255.1200. 1155.1101. 1061.1028.1009.943. 894 . 866 . 847 . 820 . 783 . 739 . 564 , 630 , 604 cm 1

NMB(100 MHz.: 1.78 (1H、幅広いま); 2.05-2.01 CDC41. 8) (1日、昭広い3); 2.08-2.20(2 H. m); 2.60-2.68(1H. m); 3.45 - 3.51 (1H, m); 3.81 - 3.86 (1H. m); 3.83 (3H. s); 3.91 -3.97 (1H. m); 4.12-4.18 (1 H, m); 5.23 - 5.30 (1H, m); 6.84(1H, 1, J = 7.33Hz);7.26 (1H, d, J = 7.33 Hz); 7.32 (1H. d. J = 7.33Hz)

MASS(EI在. m/e): 288 (M+)

### 参考例 18

2は-アセトキシー18-ヒドロキシメテル-388 H. 8b # H - 2. 3, 3a, 8b - + + 9 E F - 1 H-5-シクロペンタ(b) ペンプフラニルプロピン 似メチルエステル 118

機磨を合わせて、水(100 ml), 飽和食塩水(100 お)で洗い、無水硫酸ナトリウム(25ま)で乾燥 した役、設確すると、7.511の柏状物が得られた。 この油状物を、カラムクロマトグラフィー(シリカ ゲル; 酢酸エテル/シクロヘキサンコ2/1)によ つて材製すると2ローアセトキシー1ダーヒドロキ シメナル-33月H, 8b月H-2, 3, 3a, 8b-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ(b) ペンソフ ラニルプロピン餃メチルエステル(1.7832 8. 5.40 mmol)が88分の収率で得られた。これを解放エ ナル/シクロヘキサン(1/1)から再結晶すると、 無色針状晶が得られた。との構造は、以下のデー タにより確認した。

IR(KBr法): 3430.2998.2951.2910.2875. 2200 . 1699 . 1590 . 1463 . 1439 . 1365 . 1326 . 1281 . 1244 . 1203 . 1155 . 1124 . 1100 . 1054 . 1019 . 966 . 958 . 943 . 915 . 901 . 875 .

特開昭62-265279 (76)

850 . 825 . 789 . 770 . 744 . 667 . 644 . 632 . 603 cm<sup>-1</sup>

NMR(400 MHz. 1.82(3 H. s); 2.02-2.06(1 CDC Ls, s)

H, m); 2.25-2.36(1 H. m); 2.52-2.58(1 H. m); 3.66
3.78(3 H. m); 3.83(3 H. s); 5.04-5.09(1 H. m); 5.32
5.38(1 H. m); 6.83(1 H. t. J=7.33 Hz); 7.26(1 H. d. J=7.33 Hz); 7.32(1 H. d. J=7.33 Hz);

MASS(EI法. m/e): 330 (M<sup>+</sup>)

(以下亦山)

よび包和食塩水(20 ml×1回)で洗い、無水酸酸ナトリウムで死無硬酸和した。 漁船残後を蒸留すると3-メチル-2-オキソープテルホスホン酸 ジメテルが得られた(収益 4.8 g, 0.0 25 moL, 収率 8 8 5, b.p. = 8 2~8 4 ℃ / 0.3 1 mmHg)。 この構造は以下のデータにより確認した。

IR (被減法): 3450,2950,2870,1700, 1460,1380,1325,1250, 1180,1150,1030,870,

 $830:800.730.680cm^{-1}$  NMR (90MHs.CDC43.8): 1.13(6R.4.J=6.8

Hx);26~30 (1H, m); 3.15(2H,

d, J=22.4Hz); 3.79(6H, d, J=11.2Hz)

MASS(EI法, m/e):194(M+).

### **路灣例20**

3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - プテルホスホン酸 ジメチル (20)

## 谷灣例19

3 - メナル - 2 - オキソ - プテルホスホン設リ メテル (<u>19</u>)

アルゴン雰囲気下でメチルホスホン酸シメチル (8.8 g, 0.0 7 1 mol) を無水THP (100 ml) に おかし、- 78 じで撹拌したがら n - アチルリテクム (1.5 8 N, 4 5 ml, 0.0 7 1 mol) を30 分かけて 高下し、ついで、 無水THF (5 ml) に おかしたイン 酪酸メチル (2.9 g, 0.0 2 8 4 mol) の 密液を 3 0 分かけて 高下した。 この 反応 混合物を 宝 個にもどし、 3 0 分後、 水冷下で 節 億 (4.3 ml) と 水 (1 0 ml) を 加えた。 過略後、 機器残産に 水 (2 0 ml) を 加え、 節酸エチル (5 0 ml×2 回) で 抽出し、 節酸エチル 億 を 水 (2 0 ml×1 回) か

アルゴン京田気下、メテルホスホン線シメテル (13.69,0.11 mol)を無水THF (100 ml) におかし、一78 でで設件している中へューアテルリテクム(1.61 N,68.3 ml,0.11 mol) を30分かけで荷下した。ついで無水THF (10 ml) に耐かした市坂のピイリン似メテル(5.09,0.043 mol)を30分かけで荷下した後、盆礁にもどした。次に水冷下で酢酸(7 ml)と水(10 ml)を加えた。漁縮後、磯綿投液に水(20 ml)を加え、酢酸エテル(50 ml×20)で抽出し、ついで酢酸エテル(50 ml×20)で抽出し、ついで酢酸エテル陽を水(20 ml×1回)及び飽和食塩水(20 ml×1回)及び飽和食塩水(20 ml×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後齢離した。濃縮焼液を蒸留すると無色透明な油状の3・3-シメテル-2-オキソーアテルホスホン段シメテルが

## 特開昭62-265279 (77)

得5九元(収益6.538,0.031 mod,収率

## **多特例21**

2.2-ジョナル・アタン酸メチルエステル(21) OCH<sub>3</sub>
0
21

b.p. = 1 1 5 ~ 1 2 0 ℃)。 との構造は以下のデータにより、経路した。

IR ( 板鎮法): 2970.1725.1445.1430. 1380.1360.1310.1240. 1180.1150.1060.1000.

980,940,915.850.795.

770.750cm-1

NMR (90 MHz, CDC $\ell_3$ ,  $\delta$ ): 0.83 (3 H, t, J=7.4

Hx); 1.16(6H, s); 1.4~1.8

(2H.m); 3.66(3H.m)

MASS (EI法.m/e):130 (M<sup>+</sup>)

#### 珍净例22

3 · 3 - ジメチル - 2 - オキソ - ペンチルホス ホン酸ジメチル (22)

アルゴン下、無水ジインプロピルナミン(11.5 8.0.114 mol)を無水THP(50 ml)に沿か し、-20 ℃で投撑している中へ a - プチルリチ ウム (1.62 N , 70 ml , 0.1 1 4 mol) を30 分かけて尚下しついて、無水 THF (10 Nb) に包 かしたイン階級(5.08,0.057 mol)を30 分かけて属下した。さらに、無水THF(10ml) にがかした異化エテル(6.28,0.057 moL) を1時間かけて例下し、0℃付近で6規定塩酸を 用いて出ニ2 にした。この反応社合物を酢酸エチ ル(50 al×2回)で抽出し、ついて、酢酸エチ ル暦を、水(20ml×1回)および飽和食塩水 (20 al×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで 乾燥袋、遊稲した。御稲銭液をエーテル(30㎡) に着かし、過剰のジアゾメタンエーテル格核を加 え。常正単様留すると、無色透明な形体の2,2 - ジメテル- プタン酸メナルエステルが得られた (収量5.39,0.046 mol,収率:80.25,

アルゴン下、メチルホスホン良ジメチル( 9.3 8. 0.075 mol)を無水THP(80 ml)に密か し、- 7 8 ℃で獲拌しながらn - ナテルリチウム (1.61 N , 4 7 ad , 0.0 7 5 mol ) を3 0分か けて補下し、ついで無水THP(10㎡)に修かし た2.2-ジメナルアタン使メナルエステル(3.9 8, 0.03 mol)を消下し、そのまま30分間捜 拌した。反応低合物を遠弧にもどし、30分間投 押した。その後、水冷下で酢酸(4.5 11)と水 (10以)を加え、過縮級、吸縮機能に水(20 以)を加え、酢酸エナル(50以×2回)で抽出 し、酢酸エチル脳を水(20㎡×1回)かよび原 和食塩水(20 M×1回)で洗い、無水焼酸ナト リウムで乾燥後、強縮した。この濃縮残渣を抵留 すると、3、3-ジメチル-2-オキソーペンチ ルホスホン酸ジメチルが得られた(収量3.3 68。 0.0 1 5 mol , 収累: 5 0 % , bp = 1 1 5~117 C/0.5 mHg)。 このは造は以下のデータにより

## 特開昭62-265279 (78)

確認した。

IR(救護法):2950.2870,1690,1450. 1380.1360,1310,1250, 1175.1030,910,860,

830,800,710cm<sup>-1</sup>

NMR (90 MHz.  $CDC \mathcal{L}_3$ ,  $\delta$ ): 0.82 (3H, t, J = 7.5Hs); 1.13 (6H, s); 2.4~2.7 (2H, m); 3.14 (2H, d, J =21.5Hz); 380 (6H, d, J =

1 1.2 H = )

MA88(CI法,m/s):223(M+1)

#### 學考例23

2,2-リメテルペンタン歳エチル (23)

アルゴン気視下、三口フラスコに無水THF (50 a4)と無水Vイソプロピルアミン(8.8 ml, 63

mmo4) を加え水冷した。10分後、1.42 担定 On - アテルリテクム(44.4 af, 63 mmol) を加えて30分間依押し、さらに無水THF(15 al) に紹かしたイソ協領エテル(7 al, 5 2 mmol) を加えて30分間提押した。ついてこの反応设合 物にHMPA (3.3 mf, 20 mmod)を加えて10分 間後袢した後、ヨウ化プロピル (6.1 al .. 6 3 m mod)を加え、塩温で30分間攪拌した。反応 供合物に6 規定塩酸を加えて出てとし、水(100 料)を加え、エーテル(150××3)で抽出し た。有機層を水(100៧)かよび適和食塩水で 洗い、無水硫酸ナトリクムで乾燥した。ウイット マーカラムを用いてエーテルとTHFを留去した後、 残渣を減圧減留すると、無色油状物の2,2-ジ メテルペンタン酸エテルが得られた(収量 3.8 18. 2 4.1 mmol,収率 4 6 %, b.p.= 5 3 ℃/15maHg)。 との構造は以下のデータより確認した。

NMR (90 MHz, CDC2<sub>8</sub>, 6) 0.81~0.97(3H, m); 1.11~1.58(13H, m); 4.19 (2H, q, J=7.1Hs)

MASS(CI法,m/g):159(M++1)

# 验料例24

3 , 3 - ジメテル - 2 - オキソ - ヘキシルホス ホン酸ジメナル (24)

アルゴン気流下、三口フラスコに無水でHF(120 M)、メチルホスホン成ツメテル(6.5 ml,603 mmo4) を加え、-78でに冷却した。20分後、 1.62 規定のa - プチルリチウム(3 5.7 w. 57.8 mmo4) を加え30分間提拌した後、2.2 - ジメナルペンタン酸エナル ( 3.8 1 B , 2 4.1 mmo4) を無水TRF(7叫)に倍かして加えた。 反応混合物を一78℃で30分削、次いで室温で 30分間提押した後、節葉を加え反応液が弱度性 であることを確認し、THPを容去した。残済を酢 破エナル(150㎡×3)で抽出し、有機間をあ わせて水(1004)、 超和食塩水(1004) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、砂確して 無色抽状物を得た。これを減圧蒸留すると3,3 - リメチル・2・オ中ソ・ヘキシルホスホン娘 リ メナルが得られた(収益 4.6 18, 19.5 mmol, 収率81.1%. b.p. = 127~130℃/0.7mmHg)。 この構造は以下のデータより確認した。

## 特開昭62-265279 (79)

MASS(CI法, m/•):237(M++1)

## 再考例25

2.2. ショテル・ヘキサン破メテルエステル(25)

25

アルゴン下、緑水 ソイソプロピルアミン (1 4.8 8,0.1 4 6 mol) を紙水 THF (90 mb) に移か

IR ( 放與法): 2940,2855,1720,1460,
1425,1380,1360,1315,
1265,1200,1140,1090,
1070,980,940,910,860,

NMR (90 MHz, CDCL<sub>3</sub>, 8): 0.7~1.0 (3 H, m); 1.16 (6 H, a); 1.0~1.7 (6 H,

m); 3.66(3H.a)

MA88 (CI法, m/+):159(M++1)

## 珍特例26

3 . 3 - ジメチル - 2 - オキソーヘプチルホス ホン彼ジメチル (26)

アルゴン下、メナルホスホン酸ジメチル(9.92 g, 0.08 mol)を無水THF(60 ml)に溶かし、

し、-50℃で操律している中へ n - プチルリチ 7 4 ( 1.8 2 N , 9 0 ml , 0.1 4 6 mol) & 3 0 分かけて低下し、ついて、無水 THF (10 ml) に 裕かしたイソ路線( 6.48, 0.073 mol)を商 下した。30分間撹拌快、-5℃にして、さらに 無水THF(10g)に嵌かしたョープテルプロマ イド(15.08,0.11 mol)を傾下した。30 分後、6規定塩酸で出血2にし、昨酸エテル(60 型×2回)で抽出し、ついて、酢酸エナル層を、 水(30 W×1回)かよび飽和食塩水(20 M× 1回)で洗い、無水保暖ナトリクムで乾燥後、濃 雌した。機稲機流をエーチル(50 al)に浴かし、 氷冷下でジアソメタンエーテル唇板を過剰に加え た。遊職後、蒸留すると無色透明な液体、2,2 - ソメチル - ヘキサン酸メチルエステルが得られ た(収量8.28,0.052 mol,収率71%. b.p.=69~70℃/25mHg)。この博造は以下 のデータより確認した。

- 18 Cで提供している中へn - プチルリチウム (1.62N, 49.5 md. 0.08 mol) 全30分間 かけて腐下した。ついで、無水THP(10ab)に 疳かした2,2-ジメナルヘキサンはメナルエス テル (5.08,0.032 mol)を30分崩かけて 順下し、宝磁にもどした。 反応社合物に、氷冷下 で、酢酸(5 配)と水(10 叫)を加え、砂箱し た。漁稲残液に水(20%)を加え、能設エチル (50M×2回)で抽出し、ついて酢酸エチル層 を水(20ml×1回)及び超和食塩水(20ml× 1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、酸 顧した。御脳機隆を蒸留すると、無色滋明な油状 の3,3-ジメナル-2-オキソーヘアチルホス ホン酸シメテルが得られた(収益4.748。 0.0 1 9 mol , 収率 5 9.3 % , b.p. = 1 0 8~ 111 C/0.2 mgHg )。 この構造は以下のデーメ で確認した。

符開昭62-265279 (80)

IR (被與法): 3380,2950,2860,1700, 1460,1380,1365,1320, 1250,1180,1030,940,

915,865,840,800,720

cm<sup>-1</sup>

NMR(90MHs, CDC $L_3$ , J): 0.89(3H, t, J= 6.4Hs); 1.14(6H, s); 1.0~ 1.7(6H, m); 3.15(2H, d, J=21.6Hs); 3.8(6H, d, J=

11.0 Ha )

MASS(E1法, m/o):250(M+)

### 23 岁例 27

2,2-ジメテル-ヘプメン散メチル (27)

アルゴン気侃下。三口フラスコに無水 THF

b.p. = 60 ℃  $/ 2.5 = H_g$ )。 この構造は以下の  $\mathcal{P} \phi$  により確認した。

IR(被談法): 2950,2860,1724,1452,
1382,1361,1319,1283,
1259,1188,1142,1100,
1079,1042,1014,987,942,
930,894,865,853,832,
800,769,722cm<sup>-1</sup>

NMR(100MHs,CDC2<sub>3</sub>,8):0.69~0.98(3H,m); 1.86(6H,s);1.01~1.80(8H, m);3.65(3H,s)

MASS(CI法, m/+):173(M++1)

## 参考例28

3 , 3 - ジメナル・2 - オキソーオクナルホス ホン酸ジメナル (28)

(2004)、無水ダインプロピルアミン(23.8 mb, 0.17 mo4) を加え、氷冷した。10分後、 1.44 規定のロープテルリテウム(120.7 ml. 0.17 mo4) を加え、20分間提押し、さらにイ ソ路酸 (7.3 7 m4, 0.0 7 9 mol)を加え、20 分間撹拌した。ついで、この反応站合物に n - ペ ンチルプロマイド(10.8ml.0.087mol)を 加えて30分間提拌した後、放和塩化アンモニウ ▲水部液(150%)を加え、さらに6規定均置 (30 W)を加え、エーナル(150 W x3)で抽 出した。有機層を合わせて水(500៧)および 戯和食塩水(500%)で洗い、無水塩酸ナトリ ウム(408)で乾燥した後濃縮した。歿流化酢 酸エナル(10%)を加え、氷冷した後、ジアゾ メダンで処理し、漁稲すると、9.298の無色油 状物が得られた。これを蒸留すると緑色油状物の 2,2-ジメナル・ヘプタン改メナルが得られた (収量5.98289,0.035 mod,収数45%,

アルゴン気流下、三口フラスコに無水 THF(100 料)、メナルホスホン酸クメナル (6.4%, 59.0 mmo4)を加え、-78℃に冷却した。20分後、 1.44規定のエープチルリチャム(41.0 ml.59.0 што4)を加え、20分間投拌した後、2,2-ジメナル・ヘブタン欧メナル(4.01458。 23.6 mmo4)を加えた。反応混合物を-78℃ で15分間提押し、さらに宣温で25分間提押し た後、飽和塩化アンモニウム水溶液(100%) を加え、酢酸エナル(80m8×3)で抽出した。 有機綱を合わせて飽和食塩水(250㎡)で洗い、 無水硫酸ナトリウム(40g)で乾燥した後、淡 額すると5.708の無色油状物が得られた。これ をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、昨段 エテル)によつて特毀すると、3,3-ジメテル - 2 - オキソ・オクサルホスホン酸リメチル (2.48568,9.42mmoL)が40多の収率で得 られた。この構造は以下のアータにより確認した。

特開昭62-265279 (81)

IR(液膜法): 3455,2950,2860,1702,

1442,1384,1364,1323,

1248,1182,1023,928,

866,839,803,711 cm<sup>-1</sup>

NMR (100MH  $_{5}$ , CDC $L_{5}$ ,  $\delta$ ): 0.70 $\sim$ 0.96(3H, m);

0.98~1.61(8H,m);1.13(6H,

a); 3.1 2 (2H, d, J=21.34Hz);

3.77 (6H, d, J=11.21Hz)

MASS(CI法, m/\*):265(M++1)

(以下余白)

×2回)で胎出し、有機層を合わせ、水(30 ml ×2回)かよび粒和食塩水(30 ml×2回)で洗 い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。濃 磁製造を蒸留すると、2-メテル・オクタン酸メ ナルエステルを45%含む2,2-ジメテル・オ クタン酸メテルエステル(6.938)が得られた。 との混合エステルを、以下の再反応により積換し た。

アルゴン下、無水シイソプロピルアミン(8.18,000 8 mol)を無水 THF(80 ml) 化溶かし、-20 でで使拌しながらューアテルリチウム(1.44 N,55.6 ml,0.08 mol)を滴下し、30分間使拌した。上記で合成した過合エステル(8.938)を滴下し、30分間使拌した。さらに、この反応延合物にHAPA(4.38,0.024 mol)とヨウ化メテル(12.78,0.09 mol)を加え、1時間性拌砂、量温にもどした。6規定 塩酸を用い、反応適合物を氷冷下で出ニ7にし、

公均例29

2 , 2 - リメテル - オクタン酸メテルエステル (29)

(29)

無水ジインプロピルアミン(19.28,0.19 mol)を、無水 THF(150 ml)に溶かし、アルプン下-20 でで投撑しながら、n-アテルリテウム(1.61 N,132 ml,0.19 mol)を腐下し、30分間慢搾送、オクタン酸メテルエステル(10.08,0.063 mol)を腐下し、30分間慢搾した。さらに、この反応混合物に、HMPA(10.38,0.057 mol)と、ヨウ化メテル(27.08,0.19 mol)を加え、そのまま-20でで2時間焼搾した後、塩品にもどして1時間焼搾した。6規定塩酸を用いて氷冷下で反応進合物を叫口7にし、分板した。水陽をエーテル(30 ml

分液した。水原をエーテル(30 mk×1 回)で抽出し、存設度を合せて、水(20 mk×1 回)かよび 超和 失塩水(20 mk×1 回)で洗い、無水収象ナトリウムで乾燥後、 憑福した。 通稲残液を蒸留すると、2,2-ジメテル-オクタン酸メテルエステルが待られた(収益 4.5 4 8.0.0 2 4 mo 4.収率 3 9 %, b.p=110~112℃/35 mHg)。 この構造は以下のデータにより確認された。

IR (成與法): 2925,2860,1730,1450,
1430,1370,1315,1250,

1190,1140,1100,1080,

980,765.72000

NMR ( 9 0 MHs, CDC $L_3$  ,  $\delta$  ) : 0.6~1.0 (3H, m);

1.15(6H, s); 1.0~1.8(10H,

m); 3.84(3H, a)

MASS(CI法.m/·):187(M++1)

#### 经考例30

3 , 3 - ジメテル- 2 - オキソ-ノナニルホス ホン酸ジメテル (30)

アルゴン下、メテルホスホン酸ジメテル(7.6 g,0.0 6.1 mol)を無水TEP(7.0 ml)に得かし、-7.8 でで撹拌しながらョープテルリテウム(1.44 N,42.4 ml,0.0 6.1 mol)を漢下し、3.0分後、2,2-ジメテルーオタタン酸メテルエステル(4.5 g,0.0 2.4 mol)を漢下した。3.0分間浸拌後、重温にもどした。次いで氷冷下で酢酸(3.8 ml)と水(1.0 ml)を加え、濃縮した。濃縮浸透に水(2.0 ml)を加え、酢酸エテル(5.0 ml×2 ml)かよび飲和食塩水(2.0 ml×1

アルコン気圧下、ソイソプロピルアミン (9.0 11,64.4 mmoL) を無水 THP (100 H) 化唇 かし、ュープチルリチウム(1.61 規定。40.0 mb, 64.4 mmoシ)を-78℃で演下した。 - 18でで30分間操抑した後、ノナン酸エチル (10.00%, 53.7 mmo4)を結下した。 - 78でで30分間提择した後、ヨウ化メナル ( 3.7 ml , 5 9.1 mmol ) & HMPA ( 2.8 ml , . 1 6.1 mmoL ) に耐かして旗下し、-78℃で3 時間単投撑した。反応適合物に敷和塩化アンモニ ウム水浴板(20m)を加え、これをエーテル (50××4)で抽出し、ついでエーテル層を水 (50以)かよび煎和食塩水(50以)で洗い、 無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃粒した。蒸留す ると黄色液体の2-メチルノナン酸エナルが扱ら れた (収益9.68928、収率90.1%、沸点 63~64℃/0.7mHg)。 この構造は以下の アータにより超級した。

回)で洗い、無水銭設ナトリウムで吃燥後、濃縮した。 濃縮残渣を蒸留すると、3,3-ジメテル-2-オキソ・ノナニルホスホン酸ジメテルが得られた(収登 5.3 4 8 .0.0 1 9 2 mol , 収率 7 9 % , b . 2 1 3 7 ~ 1 4 0 ℃ / 0.6 mHg )。この構造は以下のテータにより確認された。

IR (液原法): 2950.2930.2850,1696, 1455.1380.1360.1250. 1180.1060.1030.860. 830.800.720a-1

NMR (90 MHs, CDC23, 6):0.6~1.0(3H, m);
1.15(6H, s);1.0~1.8(10H,
m); 3.64(3H, s)

MASS(CI法, m/·):279(M+1)

#### 益者例31

2 - メナルノナン酸エナル (31) n-C<sub>7</sub>H、<sub>5</sub>CHCO<sub>2</sub>Et CH<sub>3</sub>

IR (被政法): 2925,2855,1731,1456,

1371,1344,1243,1168,

1095,1025,862,726cm<sup>-1</sup>

NMR (100 MHs, CDCL<sub>3</sub>, 6): 0.70~1.90(21H,

m); 2.19~2.57(1H,m);

4.12(2H,q,J=7.11Hs)

MAHS (CI法,m/e): 201(M++1)

#### 参考例32

2,2-リメナルノナン俊エナル(32)

アルゴン気吸下、 ソイソプロピルアミン (10.7 ml, 7 8.6 mmol)を無水 TRF (100ml)に樹かし、n-アテルリチウム (1.81 規定, 47.6 ml, 7 5.6 mmol)を-78 でで図下した。
-78 でで30分間投撑した後、2-メチルノナ

特開昭62~265279 (83)

864,772,722cm 1

ン欧エチル (9.60288.47.9 mmoL)を適下 した。- 78 でで30分間提押した後、ヨウ化メ サル ( 5.5 M , 8 8.3 mmol ) を HMPA ( 2.5 M), 14.4 mmol) に紹かして荷下し、- 78 ℃で 40分削、久いて0℃で40分間、さらに宜温で 4 5分間提拌した。反応混合物に飽和塩化アンモ コウム水溶液(20㎡)を加え、これを酢酸エチ ル(50M×4)で抽出し、ついて郵酸エチル層 を水(50以)かよび飽和食塩水(50以)で洗 い、無水硫像ナトリウムで乾燥後、濃縮した。蒸 留すると、無色核体の2,2-ジメチルノナン酸 エテルが得られた(収量 9.68278,収率 9 4.1 % , 湯点53~65.5℃/0.22 無 用g )。 この 構造は以下のデータにより確認した。

IR (液膜法): 2930,2855,1725,1460. 1378,1360,1315,1301, 1273.1243.1178.1144. 1110,1094,1028,942,

エチル (5.008,23.3 mmol)を簡下し、 - 7 8 ℃で2 0 分間、次いで室辺で2 時間提拌し た。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水器液 (20叫)を加え、酢酸エナル(50N×4)で 抽出し、ついで酢酸エナル層を水(50%)かよ び趙和女塩水(50m)で洗い、無水硫酸ナトリ ウムで乾燥後、強縮した。カラムクロマトグラフ イー(シリカゲル、酢酸エチル)により精製し、 挑粋なる、3-リメナル-2-オキソデシルホス ホン奴シメチル ( 2.3312 g , 7.9 7 mmol) が 34%の収率で得られた。この構造は以下のデー タにより確認した。

IR (液膜法): 3440,2930,2855,1701, 1461,1386,1366,1251, 1181,1031,870,843. 805.722cm-1

NMR ( 1 0 0 MHz , CDCL, , 0 ) : 0.7 0~1.6 3 (21H,

NMR(100 MHz , CDC2, ,  $\theta$ ): 0.70 ~ 1.69 (24H, m); 4.11(2H, q, J=7.11Hz)

MASS (CI 法, m/.):215(M+1) 参考例33

3,3-9/+~~2-\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*

アルゴン気流下、メチルホスホン故ジメチル (6.1 ml, 5 6.0 mmol) を無水 THF (100ml) だだかし、n-アテルリチウム(1.61以定。 3 4.7 ml, 5 5.9 mmol)を-78 Cで細下した。 15分間提押した扱、2,2-ジメチルノナン数

MASS (CI法, m/+):293 (M++1) 参考例34

2.2.3-トリメテル-酪墩メチル (34)

アルゴン気流下、三口フラスコに無水 THP (250 私)、無水ソイソプロピルアミン(27.1 叫,194 mmo4)を加え、-78 ℃に冷却した。 20分後、1.59規定のa-プチルリチウム (122M,194 mmod)を加えて20分間役 拌し、イソ吉草数メチル(158,129 mmoL) を加え、さらに30分間撹拌した。との反応混合 物にヨウ化メナル ( 9.6 4 ml , 1 5 5 mmol )を HMPA (11.22 N, 64.5 mmoL) に紹かして 四え、-78℃で1時間旋拌した後、飽和塩化ア m ); 3.1 4 (2 H , d , J=21.32Hz); ンモニウム水俗液(1 5 0 ml)を加え、エーテル 3.80 / (6 H , d , J=11.2 2 Hz)

特開昭62-265279 (84)

(150 ml×3)で抽出した。有機層を合わせて水(500 ml)、 随和食塩水(500 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウム(60 g)で乾燥した後、濃縮し、蒸留すると、12.854 gの無色油状物が得られた。

アルゴン気焼下、三口フラスコに無水THP
(250 M)、無水ツイソアロピルアミン(2232 M)、159 mme4)を加え、-78 でに冷却した。
20分後、1.49 規定のコープテルリテウム
(106.9 M)、169 mme4)を加え、20分間
後押した後、上配反応で持られた無色油状物
(8.28 T))を加え、さらに30分間後押した。
この反応通合物にヨウ化メテル(9.91 M)、159 mmo4)をHMPA(11.1 M)、63.7 mmo4)に
がかして加え、1時間30分-78 でで後押し、さらに0でで1時間後押した後、億和塩化アンモニウム水形液(200 M)が加え、エーテル
(150 M×3)で抽出した。有機層を合わせて

水(500 ml)、 煎和食塩水(500 ml)で洗い、 無水飢酸ナトリウム(60 g)で乾燥した後、濃 耐し、蒸留すると、無色曲状物の2,2,3-ト リメテル・酪酸メチルが抑られた(収量7.2624g, 50.4 mme4,39%,b.p.:140~144 で/760 mHg)。この構造は以下のデータより 種鰡した。

IR (液無法): 2970,2880.1723.1400, 1379.1330,1261,1188, 1158.1132,1099,1063, 1004.984.944,893,840, 779.739年1

NMR (90 MHs, CDC $\ell_3$ ,  $\theta$ ): 0.84 (6 H, d, J = 6.81 Hs); 1.09 (6H, •); 1.80 ~ 2.14 (1 H,m); 3.66 (3H,a)

. MASS (CI法, m/+):145(M++1)

## 多考例 3 5

3 , 3 , 4 - トリメテル- 2 - オキソーペンチ ルホスホン彼ジメテル (35)

3

アルゴン気流下、三口フラスコK無水THF (70 ml.)、メテルホスホン酸 リメテル (5.1 8 ml.)
47.87 mmol )を加え、-78 でに冷却した。
20分後、1.49 規定の n - アテルリチウム
(32.1 ml. 47.87 mmol)を加え、20分間
後津した後、2,2,3-トリメテル Mar 以テル
(229788,15.96 mmol)をN,N,N'。
N'-テトラメテルエテレンジアミン (7.2 2 ml.)
47.87 mmol)に 的かして加えた。反応混合物を-78 でで30分間 微搾し、35 K 盆 臨 で一夜
微搾した後、飽和塩化アンモニウム水 部後 (70ml)

を加え、昨岐エテル(50 ml×3)で柏出した。 有機層を合わせて飽和交塩水(150 ml)で洗い、 無水健康ナトリウム(40g)で乾燥した後、段 顧すると、3.48gの無色相状物が初られた。こ れをカラムタロマトグラフィー(シリカケル;酢 はエテル)によつて精動すると、3.3.4-ト リメテル-2-オキソーペンテル-ホスホン酸 ジ メテル(2.3818g、10.0g mmo L)が63% の収率で得られた。この構造は以下のテータによ り確認した。

IB (液原法): 3425,2950,1699,1640, 1452,1381,1363,1240, 1179,1020,922,861, 808,745cm<sup>-1</sup>

NMR ( 9 0 MHz , CDC $\angle_3$  ,  $\delta$  ) : 0.7 7 (6H . d .J= 6.6 1 Hz ); 0.9 9 (6H . e ); 1.65~2.08(1 H . m); 3.07(2H, d .J=21.3 Hz ); 3.7 3 (6H. a , J = 11.21 Hs )

MASS(EI法.m/o):236(M<sup>+</sup>)

#### 33 9 3 6

イソプロピリテンマロン設ジエチル (36)

36

500 m 三ロフラスコに、マロン銀ジエテル
(1338,0.83 mol)、アセトン(729,
1.24 mol)、緑水酢酸(1068,1.05 mol)、
塩化亜鉛(17.08,0.125 mmol)を入れて、
24時間遺硫した。反応混合液にペンセン(200 ml)を加え、水(100 ml×4)で洗つた。水層
はペンセン(50 ml×2)で再抽出し、有機層を
合わせて濃縮し、残低を減圧下で蒸留すると、油
状のイソプロピリテンマロン酸ジエテル(68.0
8,0.34 mol, b.p.: 112 C/9 mHg)が

41.0%の収率で得られた。との構造は以下のデ

THF(200k)を加え、-50℃に冷却し、酢 欧纲(水和物)(2.428,12.1 mmoL)を加 えた。との帝族にイソプロピリアンマロン酸ジエ チル(228、110 mmoレ)を無水 THF(100 x6)に浴かした溶板を-50℃でゆつくり加えた。 - 50 でで2時間抜拌した後、室温で1規定塩酸 (2604)を加えた。この混合液を酢酸エテル (500m,100m×3)で抽出し、有機履を 合わせて飽和炭酸水梨ナトリウム水槽液(100 ab)を加えて評過した。沪液の水層と有級値を分 離し、有限層を飽和食塩水(300%)で洗い、 硫酸マグネシウムで乾燥浸縮した。残液を減圧 下で蒸留すると、2~エトキシカルポニル・3, 3 - リメテルヘやサン世エチル(24.928 . 1 0 2 mmo & , b.p. 85 - 87 C/1 =Hg ) # 92.7%の収率で得られた。この構造は以下のデ ータにより斑斓した。

IR ( 灰膜法 ): 2960,1750,1730,1460,

ータにより確認した。

IR (被脚法): 2980.1730,1650.1450,

1380.1300.1260.1220.

1120.1070,1030,930,

870,800,740cm 1

NMR( 9 0 MHz , CDCL, , & ) : 1. 2 9 ( 6H. t ,

J = 7.1 Hz ); 2.01 (6H. •);

4.23 (4 H . q . J=7.1 Hz)

MASS (EI法. m/•):200 (M+)

#### 路海倒37

2 - エトキシカル ポニル - 3 , 3 - ジメチルへ キサン酸エテル (37)

3.7

n - プロピルマグネシウムプロミドの THF 裕液 (1.6 2 規定, 1 4 9 m4, 2 4 2 mme L ) に無水

1390,1370.1310.1230.

1200,1120,1090,1040cm '

NMR ( 9 0 MHz , CDCL<sub>3</sub> ,  $\delta$  ) : 0.7 - 1.0 (3H.m);

1.0 - 1.6 (10H, m); 1.14

(6H, s); 3.31(1H, s);

4.1 7 ( 4 H , q , J = 7.1 Hz )

MASS (CI法, m/+):245 (M++1)

#### 验净例38

3.3-ソメナルヘキサン酸エチル(38)

38

2 - エトキシカルポニル - 3 . 3 - ジメチルヘ キサン使エチル (24.58,100 mmol)をエ タノール (150 ml) に帮かし、この形骸に1塊 定水酸化ナトリウム水溶液 (180 ml,180 mmol) を加えて窓弧で24 時間、さらに40 でで2 時間 従拝した。反応骸に3 規定塩酸 (60 ml,180 mmol)を加え、路液が150 mlになるまで醤経

特別昭62-265279 (86)

し、酢酸エチル(200 × )で抽出した。水層は 酢酸エチル(50 × × 2)で再抽出し、有機層を 合わせて水(100 × )、飽和食塩水(100 × が で洗い、無水焼酸マグネシウムで乾燥した。待ら れた解液を濃縮し、濃縮板を180でで2.5 時間 微枠した。この反応退合物にエーテル(30 × ) を加え、ジアソメタンで処理し、エーテルを留去 後波圧下で蒸留すると、油状の3,3・ジメチル ヘキサン歳エチル(11.0 78.64.4 mmo ℓ , b.p.87-94 で/22 m Hg )が 64.4 %の収 率で待られた。この確違は以下のデータにより確 配した。

IR (祝媽法): 3000,2920,1740,1470,
1400,1380,1340.1230,

1140,1100,1070,1040cm<sup>-1</sup>
NMR(90MHs,CDCL<sub>3</sub>, 8):0.7-1.5(10H,m);
0.98(6H,a);2.17(2H,a);
4.11(2H,q,J=7.1Hs)

MASS(EI 法, m/·):172(M<sup>†</sup>)

(10ml)を加えて有機層を分離し、有機層を水(80ml)、類和食塩水(100ml)で洗い、無水低酸マグネシウムで乾燥後、機雄した。残渣を減圧下で蒸留すると油状の4,4-ジメナル~2-オヤソヘプテルホスホン酸ジメテル(8.11g,32.4 mmold, b.p. 101-104で/0.03mmHg)が79.8 多の収率で得られた。この構造は以下のアータにより確認した。

IR(核膜法): 3500,2970,2900,1720, 1460,1400,1370,1270,

1190,1040,940,890,820,

7 2 0cm 1

NMR ( 9 0 MHz , CDC $L_3$  ,  $\delta$  ) : 0.6 - 1.5 ( 7 H , m ) ;

0.96(6H, m); 2.48(2H, m);

3.03(2H,d,J=22.7Hx);

3.76 (6H, 4, J=1 1.2H4)

MASS(CI法, m/+):251(M++1)

# 参考例39

4 · 4 - ジメチル - 2 - オキソヘプチルホスホン娘 ジメチル (39)

メナルホスホン歳 ジメナル (11.78,102 mme4)を無水 THP (200 ml) 化海かし、アルコン 詳固気下でとの得該を一78 ℃に冷却し、 a-プナルリテウムのヘキサン海 板 (1.63 規定、62.3 ml,102 mme4)を加え30分間提拌した。この反応液に、3,3-ジメナルヘキサン散エナル (7.008,406 mme4)を無水 THP (50 ml)に移かした溶液を一78 ℃で加え、30分間提拌し、次いで衰退で2時間 変拌した。反応溶液に酢酸を加えて中和し、水(20 ml)を加えた後、資 縮した。残迹に酢酸エナル (200 ml)と水

### 经净例40

4,4-セメテルヘキサン放メテル (40)

₹0

100mmet)と少量の mp まを入れ、 m ク まの が出るまで加熱した。 冷却後、 2 - クロロー 2 - メナルプタン (10.78,100mmet)を 無水エーテル (40ml) に移かした溶液のうちの 4 mlを加えた。 後りの移液をエーテルがゆつくり 環境する程度の遠さで簡下し、 海下 後宝温で 1 時間 後搾し、 無水 THF (50ml)を加えた。

次に塩化部一鍋(198号, 200 mmol)を 500型の三ロフラスコに入れ、との中に無水 THF(150 ml)を加え、つづいて、上記で調製 したグリコヤール試薬を0ででゆつくり加えた。

### 特開昭62-265279 (87)

この反応溶液にβ-プロピオラクトン(6.008, 83.3 mmol)を無水THF(100×)に浴かした 俗液を0℃で2時間かけて腐下した。0℃で2時 間、次いで豊温で6時間批拌し、反応混合物に3 規定塩酸(100ml)と水(100ml)を加え、 エーテルで抽出した。有機暦を機総後、1規定水 **改化ナトリウム水溶液(100%)とエーテルを** 加え、有機層と水層を分離後、水層に3規定塩散 を出っ1になるまで加えた。この溶液をエーテル で抽出し、有機層を水、魚和食塩水で洗つた後蓋 雄した。残狡にエーテル(20㎡)を加え、ジア **ソメメンてエステル化した。エーテルを除去した** 後幾種を被圧下で蒸留すると油状の4,1~ジメ チルヘキサン 収メチル (3.118,19.7 mmoL, b.p. 80-83で/22mH/)が23.6多の収 巫で得られた。この構造は以下のデータにより確 欲した。

IR(液膜法): 2960,1740,1460,1440,

mmol)を無水 THF (80 W) 化部かし、アルゴ ン雰囲気下でとの軽液を-18℃に冷却し、ロ-プチルリチウムのヘキサン密放(1.63規定、29.1 M , 47.5 mmoと)を加え、30分間批拌した。 この反応液にも、4-ツメテルヘキサン酸メチル (3.00 f, 19.0 mmol) を無水THF (15ml) MASS(C1法, m/e):251(M+1) に俗かした路波を一78℃で加え、30分間提抖 した後、気温にもとした。酢酸を加えて反応被を 中和し、少量の水を加えた後数縮した。残渣に能 **設エナルを加え、酢酸エナル増を水、飽和女塩水** で洗い、無水健康マグネシウムで乾燥後避難した。 残酷を滅圧下で蒸得すると、油状の5,5~ジメチル - 2 - オキソヘプテルホスホン酸 ジメチル (3.38 8 , 1 3.5 mmoL , b.p. 1 20 - 1 22 T/0.18 maH8) が71.19の収率で得られた。との構造は以下の データにより確認した。

IR(KBr法): 3500,2970,1710,1460, 1390,1370,1270,1190.

1390,1370,1310,1280, 1260,1200,1170,1070. 1020,1000,900,870,860, 790cm-1

NMR(90MHs, CDC $\ell_s$ ,  $\delta$ ): 0.6 - 1.0 5 (9H, m); 1.05 - 1.4 (2H, m): 1.4 - 1.7 (2H,m);2.1-2.4(2H,m); 3.66 (3H. s)

MASS(CI法,m/e):159(M++1)

### **郑浔州4**1

5,5-ジメテル・2-オキソーヘプテルホス ホン酸ジメチル (41)

メテルホスホン酸 シメチル (5.898,47.5

1040,870,840,810cm-1 NMR(90MHs, CDC4, .8): 0.7 - 1.0 (9H, m); 1.05-1.7(4H,m); 2.4-2.8 (2H, m); 3.10(2H, 4, J=22.7)Hz); 3.79 (6H, d, J=1 1.2 Hz)

### 华特例42

3~メチル・2-オキソーヘプチルホスホン設

3-メテル-2-オキソ-5-ヘプチニルホス ホン俄ジメテル(1 0.0 8 . 0.0 4 3 mol )を酢 俊エチル(100 mb) に浴かし、10ガーパラン ウム - 活性炭 ( 5.0 8 )を加え、水炭雰囲気下で 1 時間攪拌した。との反応混合物を促進し、促放

特開昭62-265279 (88)

43

を最越した。漫職残盗を放圧下で蒸留すると無色 の油状物である3-メチル-2-オキソ-ヘプチ ルホスホン段ジメチルが得られた(収量8.128. 0.034 mol,収率80%, b.p. 90~92で /0.05 mH8)。この構造は以下のデータにより 確認した。

IR (放展法): 3490,2960,2930,2870,
2855,1715,1460,1400,
1380,1250,1185,1030,
880,840,810,725,680cm<sup>-6</sup>
NMR(90MHz,CDC2<sub>3</sub>,0): 0.89(3H,t,J=5.7Hz);
1.10(3H,d,J=6.8Hz); 1.0~
2.0(6H,m); 2.5~2.9(1H,m);
3.12(2H,d,J=224Hz); 3.77
(6H,d,J=11.2Hz)

MASS(EI 法, m/+):236(M+)

#### **公均例43**

4-3-メテルヘキサン酸(43)

.乾燥した。エーテルを留去様、180℃の抽浴中 で戻載ガスが発生しなくなるまで加熱し、減圧熱 留によつて精殺すると、 dú・3・メナルヘキサン OR ( 1 7 2 8 , 1.3 2 3 mol , b.p. 1 1 2~ 113℃/15mH8)が76%の収率で得られた。 44-3-メチルペキサン酸(1108.0.84.5 mo4)を95ダエタノール(500%)に音かじ、 その熱浴液にムーシンコニジン(2259,0.764 mol)を加え、不辞物を戸通した後、戸放に200 m6の水を加え、氷冷して結晶を得た。さらに 8 0 ダエタノールで再結晶を繰り返してシンコニジン 塩(408)を得た。とれを10%塩酸で分解し、 エーテル(500m/×4)で抽出した。エーテル 眉を合わせて無水碗線ナトリウムで乾燥した径段 磨した。との残盗を波圧蒸留にて棺殺し、光学館 度985の4-3-メナルヘキサン酸(10.68, 0.0 8 1 5 me£ , b.p. 1 1 8 ~ 1 1 9 ℃ /17mmH9) を19.3多の収率で得た。この構造は以下のナー

アルゴン気液下、金属ナトリウム(420g, 1827mot)を無水エタノール(500ml)に 耐かした。この唇液にマロン酸エテル(289.3 g, 1806met)を撹拌しなから一気に加え、 更に2-プロモベンタン(2626g, 1738 met)を初めはゆつくり滴下し、臭化ナトリウム 沈殿が析出した後はエタノールがゆつくり浸流する 温にもどして50g水酸化カリウム水溶液(510 g)をゆつくり滴下し、再びゆつくり丹盛して4 の砂塩酸を加え1時間違流した。盆遮にもどして の砂塩酸を加え1時間違流した。盆遮にもどして の砂塩酸を加え1時間違流した。盆遮にもどして の砂塩酸を加え1時間違流した。 飽初食塩水 (200㎡×2)で洗い、無水硫酸ナトリウムで

メにより確認した。

 $(\alpha)_{2}^{27} = -2.20^{\circ} (L = 1.0 \text{ neat})$ 

IR (被碼接): 3500~2300, 2955, 2920,
2825, 1705, 1460, 1455,
1405, 1375, 1300, 1240,
1200, 1150, 1125, 1100,
930cm<sup>-1</sup>

NMR(90MHs, CDCL<sub>5</sub>, 8): 0.8~1.1 (6H, m); 1.2 ~1.5 (4H, m); 1.7~2.5 (3H, m); 1 1.7 (1H, s)

MASS(EI法, m/e):130(M+)

# 华净例44

(48) - 4 - メテル - 2 - オキソーヘプチルホ スホン酸ジメテル (44)

特開昭62-265279 (89)

ℓ-3-メチルへキサン酸(108,76.9
nmol) に通料のジアソメタンエーテル招限を加え、機能依依圧蒸留をして、ℓ-3-メチルヘキサン酸メチルエステル(8.78,60.4 mmol,
b·p·105~107℃/105mH8)を収率745で得た。

次にメチルホスホン酸シメチル(13.6g,
110 mmol)を無水THF(200m)に熔かし、アルゴン気能下-78℃で投弾しながら1.63規定
のカープテルリチウム(65ml,106 mmol)
を隣下し、20分間投搾した。ことへ無水THF
(20ml)に溶かしたと-3-メチルへキサン酸
メテル(6.92g,48 mmol)を渡下し、 室温
で1時間投搾した。酢酸(6.7ml)で中和した後
水(70ml)を加えた。濃縮接強液をエーテル
(200ml)を加えた。濃縮接強液をエーテル
(200ml)を加えた。濃縮接強液をカわせて

が(70ml)を加えた。濃縮接強液をあわせて

が(200ml)を加えた。濃縮接強液をカわせて

なが(40ml)を加えて

のなが、20mlのに、

のなが、20mlのに、20mlのに、

のなが、20mlのに、20

(285.58,279moL) に挽拝しながら三臭化リン(657.28,243moL)を横下した。 商下終了後0 でで更に 2 時間、次いで量温で終夜選拌を続けた。 砕氷(3008)を注意して添加し、発熱がかさまつてから更に 1 時間投拌した。 有優層を分離した砂水層をエーテル(500ml×3)で抽出し、 有機層をあわせて超和食塩水(300ml×2)、 5 多炭酸ナトリウム水母液(250ml×2)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、緩縮した後蒸留で物製して 2 - プロモヘキサン(35.58,215moL,b.p.141~142℃/760mlms)を収率77%で得た。 この構造は以下のテータにより確認した。

IR (被填法): 2955,2920,2860,1465, 1455,1375,1285,1235, 1190,1145,1045,980, 900,785,730cm<sup>-1</sup>

NMR (90MH1, CDCL5, 8): 0.8~1.05 (3H, m);

4(S) - メテル - 2 - オキソ - ヘプテルホスホン酸 リメテル (8.188,34.6 mmol, b.p.114~ 115℃/0.25 mmH8)が収塞72まで得られた。 との構造性以下のデータにより確認した。

NMR(90MHz, CDCL<sub>5</sub>, 8): 0.80~1.0(6H, m);

1.15~1.40(4H, m); 1.80~2.20
(1H, m); 2.48(1H, d, J=6.8Hz);

2.55(1H, d, J=6.3 [[z]); 3.09
(2H, d, J=22.7Hz); 3.79(6H, d, J=11.2Hz)

MASS(EI 法, m/•):236(M+)

#### 谷寿例 4 5

2 - プロモヘキサン (45)

アルゴン気流下で、氷冷下2・ヘキサノール

1.2~1.6 (4H,m); 1.70 (3H, d, J=6.6Hs); 1.65~2.0 (2H,m); 3.8~4.3 (1H,m)

MASS(EI 进, m/+):85(M+-Br)

### 共考例 4 6

と-3-メナルヘアまン酸 (46)

アルゴン気流下、無水エタノール(900ml) に金銭ナトリウム(70.69,3.07mol)を停かし、流洋しながらマロン設エチル(5108, 3.18mol)を森加した。更に、2-プロモヘキサン(4758,288mol)をゆつくり横下し、 臭化ナトリウムが折出した後はエタノールがゆつくり横下し、 は流する速度で横下した。横下終了後4時間 登流し、窒應にして50多水酸化カリウム水母液

# 特開昭62-265279 (90)

(8438)を摘下し、5時間遺流した。エタノ ール督去後隣進隊(600㎡)で中和して、エー テル(18×3)で抽出し、無水硫酸ナトリウム で乾燥した。微縮した後油浴中で、130℃で2 時間、次に昇温して180℃で2時間半加熱し、 残盗を放圧蒸留すると dL - 3 - メチルヘプタン酸 (3109, 2.15mol, b.p. 124~125C /25 maHg)が75多の収率で得られた。

上で得られた dルー3ーメテルヘアタン娘 (163 8. 1.1 3 mol) & & - >> = = >> (3008. 1.02 mol)で塩をつくり、60メエメノールに より12回再結晶を行い、シンコニジン塩134 8を得た。次にこれを10%塩酸(230%)で 分解し、エーテル(500××4)で抽出し、無 水磁数ナトリウムで乾燥し、繰縮した後放圧蒸留 をして光学純度988のL・3・メナルペアメン 酸(379,0.257meL,b.p.=114~115 C/18mHs )を収率45.5%で得た。この構造

4-3-メナルヘアダン酸(18.08,0.125 moも)を無水メタノール(100%)に唇かし、 1叫の映硫版を添加して3時間遺流した。メタノ ールを留去して5多炭敏ナトリウムで乾燥後浸祉 し、波圧蒸留をするとしょる。メチルヘアメン酸 メナル (17.18, 0.108 mol) が収率86.5 るで得られた。

次化メチルホスホン酸ジメチル(3258。 0.262 mol)を無水THF (480 ml) に辞かし、 - 7 8 C C 1.6 3 規定の n - プチルリチウム (160 ml, 0.261 mol) を横下し、30分間 批拌した。この反応液に 4 - 3 - メナルヘプタン ダメチル(1 6.5 8 , 0:1 0 4 mol)を無水THP (25%)に耐かして滴下し、- 78℃で1時間、 次いで宜温で2時間提择した。この反応液に酢酸 (1948)と水(100m)を加え、THPを留去 し、エーテル(500××3)で抽出した。有機 届をあわせて飽和食塩水(250㎡×2)で洗い、 MA88(EI法, m/o):250(M<sup>+</sup>)

は以下のアータにより確認した。  $(\alpha)_{0}^{2} = -3.446^{\circ} (L=1.0 \text{ nest})$ IR (液膜法):3500~2200,2950,2910, 2860,1705,1460,1455. 1405,1375,1300,1280, 1225.1190,1150,1125, 1100,940cm" NMR (90MHs, CDC $\ell_5$ ,  $\delta$ ): 0.7 5 - 1.1 (6 H, m); L15~1.5 (6H, m); 1.7~2.6 (3H,m);11.23(1H,m) MASS(EI法, m/o):132(M+)

# 参考例 4 7

(48)-4-メチル-2-オキソオクチルホ スポン酸 ジメテル (47)

無水硫酸ナトリウムで乾燥後微縮し、減圧蒸留に て精弾すると(48)-4-メチル-2-オキソ - オクテルホスホン酸リメテル(23.68, 0.0 9 4 mol, b.p 1 2 4~1 2 5 C/0.5 maHg ) が収率90%で得られた。この材造は以下のデー 々により確認した。

 $(a)_n^{2.5} = -3.0 2 (c=1.157, \beta \beta J - N)$ IR(液膜法): 3480,2960,2940,2890, 2860, 1720, 1715, 1465, 1405,1380,1265,1185, 1060,1040,985,905, 880.835.810.735.720cm-1

NMR(90MH:, CDC $L_3$ ,  $\delta$ ): 0.80~1.0 (6 H.m): 1.15~1.35 (6H.m); 1.80~2.20 (1H.m): 245~265(2H.m); 3.0 8 (2H, d, J=22.6Hz); 3.79 (2H, d, J=11.2Hz)

### 特開昭62-265279 (91)

### . 公均例 4 8

シクロペンタンカルポン設メナル(4.8)

シクロペンタンカルボン酸(8.0 g. 0.0 70 mol) ヤエーナル(30 mb) 化浴かし、氷冷下で撹拌し ながら過剰のジアゾメタンエーナル溶液をゆつく り加えた。エーテルを避縮後機低を減圧蒸留する と減色通明な油状物シクロペンタンカルボン酸メ ナルが得られた(7.6 5 g. 0.0 5 3 mol。収率 8 5.2 %。b.p. 8 2 ~ 8 3 ℃ / 6 2 mm Hg)。 この認識は以下のデータ化より可認した。

IR(被與法):2960.2875.1730.

1430,1360.1305.

1260.1190.1080.

830.755 cm -1

にもとし1時間提拌した。次に酢酸(5.4 ml)と
水(10 ml)を加えた。緑脳後、磯紅幾篷に水(
30 ml)を加え、酢酸エテル(100 ml×2)で
抽出した。有機脂をあわせて、水(20 ml)、顔
和皮塩水(20 ml)で洗い、無水酸酸ナトリウム
で乾燥し、過酸した。緑紅幾篷を減圧蒸留すると
無色透明な油状の2-シクロベンテル-2-オキ
ソーエテルホスホン酸ジメチルが得られた(7.6 5
9、0.0 35 mol、収率89.1%、b.p106~108
で / 0.2 m fl / 2)。この構造に以下のデータより確
ばした。

IR(叛姓法):3480,2870,1700,

1445,1390,1356,

1255,1180,1015,

910,865,800cm<sup>-1</sup>

NMR(90MHz.CDC1<sub>3</sub>.8):1.4~2.0

(8H.m):2.8~3.3

NMR(90MH2, CDC1<sub>3</sub>, 8) 1.4 ~ 2.1 (8 H, m); 2.5 ~ 3.0 (1 H, m); 3.6 7 (3 H, 2)

MASS(EI法, m/•); 128(M+)

#### 23 考例 4 9

2 - シクロペンチルー 2 - オキソーエチルホス ・ ホン酸 リメナル( 4 g )

Tルゴン気流下、メチルホスホンロジメテル
(11.55g, Q.093 mol) を無水THF(150 ml) に辞かし、一78℃で潜拝している中へnーブテルリテクムへキサン格材(1.67規定、56.1 ml、0.094 mol) を滴下し、そのまま30分間位件した。この反応複液に、無水THF(10 ml) に存かしたシクロペンタンカルポン酸メチル(5.0 g、0.039 mol)を加え、30分間指律後0℃

d , J = 2 2.4 Hz ) : 3.7 9 ( 5 H , d , J = 1 1.2 Hz )

MASS(E1法、m/e): 220(M<sup>+</sup>)

### 超游例 5 0

シクロヘキサンカルポン酸メチル(50)

シクロへキサンカルポン酸(7.48、0.058 mol)をエーテル(30%)に溶かし、氷冷下で 機律しながら、過剰のシアゾメタンエーテル溶液 たゆつくり加え、エーテルを適解な、残症を設正 磁留すると、無色透明な液体のシクロへキサンカルポン酸メテルが得られた(収量 5.68、0.039 mol、収率 67.2%、b.p. 73~74℃/18 mml8)。この位準は以下のデータで確認した。

IR(液膜法):3460,2930,2850,

特開昭62-265279 (92)

1 4 1 5 , 1 3 8 0 , 1 3 0 5 , 1 2 7 0 , 1 1 9 0 , 1 1 7 0 , 1 1 3 0 , 1 0 7 0 , 1 0 4 0 , 9 8 0 , 8 9 0 , 8 4 0 , 7 9 5 , 7 5 5 cm<sup>-1</sup>

NMR(90MHz,CDC1<sub>3</sub>,8): 1.0~2.6 (11H,m): 3.66(3H,

MASS(EI法、m/e);142(M<sup>+</sup>)

# 参写例 5 1

2 - ジクロヘキシルー 2 - オキソーエチルホス ホン酸ジメテル(<u>δ 1</u> )

アルゴン芬田気下で、メチルホスホン微ツメテル(11.738、0.095mol)を無水では下(150mb)に浴かし、~18℃で提拌しながらューブチ

1 3 9 0 . 1 3 6 5 . 1 3 0 5 . 1 2 5 0 . 1 1 8 0 . 1 1 3 0 . 1 0 2 5 . 9 9 0 . 9 1 5 . 8 9 0 . 6 5 5 . 8 3 0 . 7 9 5 . 7 3 0 .

NMR(90MHz.CDC1<sub>3</sub>.8): 0.8~2.1 (10H.m): 2.3~2.8 (1H.m): 3.13(2H. d.J-22.4Hz): 5.70 (6H.d.J-11.2Hz)

MASS(EI法、m/e):234(M+)

### **参考例 5 2**

3 - シクロベンチルー 2 - オキソープロビルホスホン酸ジメチル (5<u>2</u>)

ルリナウムへキサン路液(1.6 7 N、 8 6.7 ml、 0.095 mol)を胸下し、そのまま3 0分間投控し た。この反応部骸に無水THF(10㎡)に溶か したシクロヘキサンカルポン酸メチル(3.69、 0.039 4 mol)を満下し、3 0分間提排後、0 ℃ たもどし、弥融( 5.8 ml)と水(10 ml)を加え た。機絡後、強縮残盗に水(30%)を加え、能 酸エチル(50㎡×2回)で抽出し、酢酸エチル 層を水(20ml×1回)及び飽和食塩水(20ml ×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、 遊聴した。強約残渣を放圧蒸留すると無色透明な 柚状の2~シクロヘキシルー2~オやソーエチル ホスホン殴ジメナルが得られた(収量 8.8 2 8、 0.0 3 7 mol、収率 9 3.4 %、b.p. 1 1 4~ 1 1 5 ℃ / 0 2 5 m Hg)。この構造は以下のデー メにより飛起した。

· IR(被赎法):3450,2920.2840.
2650.1695.1440.

シクロペンチル酢酸 ( 7.98 、 0.0 6 2 mol)を エーテル(30型) に溶かし、氷冷下で提押しな がら過期のジアゾメタンエーテル潜放を加え、通 解後、残盗を減圧蒸留すると無色透明な数体のシ クロペンチル酢酸メチルエステルが得られた(収 量 5.5 g、 0.0 3 9 mol、収率 6 2.5 %、b.p. 6 4~ 6 5℃/ 1 5 m Hg)。次に、アルゴン雰囲 気下で、メチルホスホン酸ジメチル(10.98、 0.0-68 mol)を無水でHF(100ml)に溶かし、 - 78℃で投掉しながらn-プチルリチウムへキ サン溶板 ( 1.5 8 N . 5 5.7 gl . 0.0 8 8 mol ) を 摘下し、30分後さらに無水THF(10元)に **静かした上記で合成したシクロペンテル酢酸メチ** ル ( 5.0 g 、 0.0 3 5 mol ) な顔下し、そのまま 3 0 分間操控した。この反応溶散を 0 ℃にもとし、 酢酸(5-3 型)と水(20型)を加え、濃箱後、 **薩総残盗に水(30㎡)を加え、酢酸エチル(** 50 ml×2回)で抽出し、酢酸エテル層を水(20

# 特開昭62-265279 (93)

記×1回)及び飽和食塩水(20 m3×1回)で洗 い、無水確認ナトリウムで乾燥後、過縮した。微 超段磁を越圧蒸撃すると無色透明な油状の3-ジ クロペンチルー 2 ーオキソープロピルホスホン設 ジメナルが得られた(収益 7.8g, 0.033 mol, 収率947%、b.p. 110~112℃/0.13 mans)。この構造は以下のデータにより確認し

IR(液跳法):3450,2950,2850. 1870.1600.1565.

1450,1405,1370,

1310,1250,1175,

1130,1110,1050,

1025.995.875.

NMR(90MHz, CDC1, .8): 0.7~1.2

(3 H . m): 1.2~2.0 ( & H . m ); 2.8 7 ( 2 H .

IR(放跌法):2900.2830.2650.

1725.1435.1385.

1345,1275,1250.

1225,1180,1150,

1100,1070.1000,

955.930.895.860,

840.790.700cm-1

NMR(90MHz . CDC13 . 8): 0.7 ~ 2.0

(11H.m): 2.19 (2H.

d , J = 7.0 Hz ) : 3.6 8

(3A.s)

MASS(CI法、m/e):157(M++1)

### 容学例54

3-シクロヘキシルー2ーオキソープロビルホ スポン酸タメチル(54)

d . J - 6.8 Hz ): 3.0 1 (2H.d.J-22.7Hz): 3.7 2 ( 6 H , d . J - 1 1.2

MASS(EI法, m/e):234(M+)

### **经考例 5 3**

シクロヘキシル酢酸メチル(53)

53

シクロヘキシル節段 ( 9.3 4 g 、 0.0 6 6 mol ) をエーテル(30叫)に終かし、氷冷下で提拌し ながら週期のジアゾメタンエーテル溶液をゆつく り加え、エーナルを機能後、鉄道を設圧蒸留する 815、780、710、845cm<sup>-1</sup> と無色透明な被体のシクロへキシル卵散メナルが 借られたく収益7.45g、0048mol、収率 7 2.4 %, b.p. 8 8 ~ 8 8 C / 1 2 m H3) . 2 の構造は以下のデータにより確認した。

> アルゴン芬匪気下で、メチルホスホン酸 ジメナ ル(10.3 g、0.0 8 3 mol) 多無水THF(150 al) に溶かし、- 7 8 ℃で提拌しながらュープチ ルリチウムヘキサン路限(1.67N、50M。 (10以)に浴かしたシクロヘキシル酢酸メテル ( 5.0 8、 0.0 3 5 mol)を加えそのまま3 0 分間 提拌した。反応溶液を0℃にもとし酢酸(5 ㎡) と水(10㎡)を加え、海綿し、残渣に水(30 お)を加えた後、酢梨エチル(50%×2回)で 抽出し、酢酸エチル層を水(20m/×1回)及び 線和食塩水(20 W×1 回)で洗い、無水硫酸ナ トリウムで乾燥後、濃縮した。濃縮吸流を放圧蒸 留すると無色透明な油状物の3-シクロへキシル - 2 - オキソープロピルホスホン酸タメチルが得 られた(収量7.48、0.0298mol、収率853 %、b.p.1 1 8~1 2 2 C / 0.2 3 mm Hg). こ の構造は以下のデータで確認した。

# **特開昭62-265279 (94)**

IR(被政法):3450,2905,2840,
1705,1440,1395,
1375,1350,1250,
1030,950,930.
910,895,840,520.

NMR(90MHz, CDC1<sub>3</sub>, 8): 0.6 ~ 2.1

(11H, m): 2.48(2H,

d. J = 6.6 Hz): 3.06

(2H, d. J = 22.7 Hz):

3.78(6H, d. J = 11.2

Ha)
MASS(EI法.m/e):248(M<sup>+</sup>)

#### 益当例 5 5

3 ーシクロヘキシルプロピオン放メナル(55)

t. J = 7.8 Hz): 3.8 6

MASS(EI法、m/•):170(M<sup>+</sup>)

23 为例 5 6

4-20ロヘキシルー2-オキソープチルーホ スホン酸ジメナル(6.5)

アルゴン男田気下で、メチルホスホン酸ジメチル (9.0 5 g、 7 3 mmol) を無水下HF (100 ml) に形かし、- 7 8 でで授拌しながらロープチルリナウム (1.6 3 N、 4 5:1 ml、 7 3 mmol) を領下し、3 0 分後さらに無水下HF (10 ml) に 形かした3 - シクロヘキシルプロピオン酸メチル (5.0 g、 2 9.4 mmol) を摘下し、3 0 分間後拌した。この反応器板を0でにもどし、酢酸 (4.4 ml)と次 (10 ml)を加え、磁線後、機液に水

3 - シクロヘキシルブロビオン酸( 5.0 g 、 3 2.1 mmol)をエーテル( 3 0 ml) に落かし、 水冷下で撹拌しながら過剰のジアゾメタンエーテ ル溶液を加え、凝線後残篷を減圧蒸留すると無色 透明な液体の 3 - シクロヘキシルブロビオン酸メ テルが得られた(収益 4.8 g 、 2 8.2 mmol、収 率 8 8 %、 b. p. 9 5 ~ 9 9 ℃ / 8 mm Hg)。この 構造は以下のデータにより確認した。

IR(被談法):2930.2860.1740.
1450.1435.1370.
1350.1325.1310.
1275.1250.1195.
1160.1130.1080.
1060.1020.990.
890.845.825.800.

NMR(90MHz, CDC1<sub>2</sub>, 8): 0.6~1.8 (.1 3 H, m); 2.3 2 (2 H.

(30%)を加え、郵政エテル(50%×2回)で抽出し、郵政エテル層を水(20%×1回)及び飽和食塩水(20%×1回)で洗い、無水磁設ナトリクムで乾燥後、微縮した。 遊路残渣を放圧蒸留すると無色透明な油状の4ーシクロヘキシルー2ーボーソープテルホスホン酸ジメテルが得られた(収益 6.3 g、24 mmol、収率 8 1.7%、b.p.1 28~142 で / 0.08 mHg)。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(祝順法):3500.2925.2860. 1710.1445.1400. 1365.1310.1260. 1180.1030.960. 880.835.810.710,

NMR(90MHz . CDC1<sub>3</sub> .  $\delta$ ): 0.6 ~ 1.8 (13 H . m): 2.63(2 H . t . J = 7.4 Hz); 3.09

### 持開昭 62-265279 (95)

3.7 8 ( 6 H , d , J = 1 i.2

MASS(EI法、m/e):262(M+)

#### 超海纳 5 7

2-シクロヘキシループロピオン歌(5-7)

アルゴン気能下、三口フラスコに無水THF (300點)、紙水ジイソプロピルアミン(4九04 #6、335.6 mmol)を加え、氷冷した。20分後、 1.6 3 規定の n ープナルリナウム( 20 5.9 恥、 3 3 & 6 mmol)を加え、2 0 分間接押し、さらに シクロヘキシル酢酸(14.9148、1049 mmol) を加え、20分間提拌した。ついで、この反応復 台物化、HMPA(8839 ml, 335.6 mmol) 女 加え、20分間撹拌した後、ヨウ化メテル(19.6

943,888,855.831. 6 7 2 cm -1

NMR(100MHs.CDC13.8): 1.13(3H. d . J = 7.0 3 Hz ) : 0.7 3 ~ 2.00(11H.m); 2.05~2.44(1H.m) 9.76~10.82(1日,福 EC ( a )

MASS(CI选、m/e):157(M++1)

# 容料例58

2-ジクロヘキシルー2ーメチルプロピオン版 メナル(5 8)

アルゴン気気下、三口フラスコに紙水THF

(2 H . d . 2 2.7 Hz): が、3 1 4.6 mmol)を加え、室屋で1 時間提拌し た。反応性合物にも規定値段(40cc)を加え、 水(400形)を加えてエーテル(300形、 100md×2)で抽出した。有機層を合わせて水 (500%)および热和食塩水(500%)で洗 い、無水銀酸ナトリウム(100g)で乾燥した 校、過程すると14.428の無色油状物が初られた。 これを減圧蒸留すると無色結晶のコーシクロヘキ シルブロビオン段が得られた(収量1290179. 79%, b.p. 106~110°/03 mm Hg). この構造は以下のデータにより確認した。 m.p. 6 3 ~ 6 4 T

IR(KBr法): 2810(3650~2150)。

2850,2650,2550.

1700.1454.1437.

1411,1375,1329,

1284.1241.1204.

1182.1151.1103.

1049,1027.981。 (50㎡)、無水タイソアロピルアミン(6.03 m6、43 mmol)を加え、- 78 ℃に冷却した。 20分後、1.62規定のnープチルリチウム (26.5 xl、43 mmol) か加え、20 分間粉拌 した後、2ーシクロヘキシルブロビオン酸メチル (4.8784g、28.7 mmol)を加え、さらに 40分間撞挫した。この反応混合物にヨウ化メチ N(2.1 4 Mf. 3 4.4 mmol) Y HMPA (2.5 Mf. 1 4.4 mmol) に高かして加え、3 0 分間投撑し た後、飽和塩化アンモニウム水溶液(50%)を 加え、エーテル(50 W×3)で抽出した。有機 題を合わせて水(150ml)、飽和食塩水(150 al)で洗い、無水吸口ナトリウム(35g)で乾 換した後、遊路すると、5.27月の緑色油状物が 得られた。これを放圧蒸留すると無色油状物の2 ーシクロヘキシルー2ーメチルプロピオン設メチ ルが得られた(収量3.5958、74%、b.p. 137~138℃/5 Ran Hg)。この構造は以下

# 特開昭62-265279 (96)

のデータにより程材した。

IR(採膜法):2930.2851.1727。

1444.1385.1363.

1317.1268.1242.

1191,1142,1103,

1054,1024,1005.

984.945.901:863.

842.819.778,760

CR -1

NMR(100MHs, CDC1, . 8): 0.87~1.95

(11H.m): 1.10(5H,

a); 3.6 5 (3 H.a) ·

MASS(CI法、m/e):185(M++1)

#### **参考例 5 9**

3-ンクロヘキシルー3-メチルー2-オキソ

-プチルホスホンほジメテル(5\_9)

**ロジメナル(1.07878、3.9 mmol)が12%** の収率で得られた。この構造は以下のデータによ り確認した。

IR(板膜法): 8440.2910.2850.

1700.1443,1382.

1363,1243,1180,

1022.939.883.839,

803,722 cm-1

NMR(100MHz.CDC13.8): 0.64~1.93

(11H.m); 1.0 6 (

(6 H , m ) : 3.1 4 ( 2 H ...

d . J = 2 1.1 0 Hz ) : 3.8 0

(6 H , d , J = 1 1,2 2 Hz )

MASS(CI法、m/e):277(M++1)

# 239月80.

3 - シクロヘキシルー 2 - メナルプロビオン酸 メナル(6\_0)

アルゴン気流下、三口フラスコに無水THF (150米)、メチルホスホン酸ジメチル(10.6 型、97.8 mmol) を加え、-78 でに冷却した。 20分後、1.61規定のロープナルリナウム (50.6 M. 81.5 mmol) を加え、20分間提 押した後、2-シクロヘキシルー2ーメチルブロ ビオン酸メチル( 6.0 0 1 g 、 3 2.6 mmol ) を HMPA (14.2 M, 81.5 mmol) に溶かして加 えた。及応進合物を一78℃で30分間指律し、 さらに算温で1時間推搾した後、数和域化アンモ ニウム水溶板(100%)を加え、酢酸エチル (50 M × 8) で抽出した。有機層を合わせて、 水(150㎡)、飽和食塩水(150㎡)で洗い、 無水洗取ナトリウム(508)で乾燥した後、滝・ 類すると、10.688の無色油状物が得られた。と れをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 酢 設エテル)によつて精製すると、3 ーシクロヘキ シルー3 ーメチルー2 ーオキソープチルホスホン

Tルゴン気低下、ジイソプロピルアミン(19.74 M. 140.8 mmol)を無水下HF(100 M) 化 静かし、nープテルリテウム(1.44 規定、97.8 M. 140.8 mmol)を0でで減下した。0でで1時間接件した後、3ーシクロヘキシルプロピオン 酸(10.00 %、54.0 mmol)を満加した。0でで10分間提件した後、HMPA(24.5 M、140.8 mmol)を満加し、20分間提件した。9ウ化メテル(8.4 M、1344 mmol)を0でで満加し、塩型で2時間接件した。反応混合物に飽和 塩化アンモニウム水形液を加え、満塩酸により pH2 にした後、これを酢酸エテル(50 M×4)で抽出し、ついで酢酸エテル傷を水(50 M) および飽和食塩水(50 M) で洗い、無水菜酸ナト

特開昭62-265279 (97)

リウムで乾燥後、 検討した。これを蒸留すると粗生成物として3-シクロへキシル-2-メチルブロビオン酸(沸点90.5~101℃/0.2 km Hg、11.8556g)が得られた。これを、エーテル(100 kl)に潜かし、0℃でジアゾメタンエーテル溶液(110 kl)を満加した。 疎縮した後カラムクロマトグラフィー(シリカゲル;エーテル)により分離精製し、純粋な3-シクロへキシルー2-メチルブロビオン酸メチル(10.8672g、59.0 mmol)が 02.2%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(液膜法): 2930, 2860, 1737, 1447.1377.1263.

1447.1377.1263.

1190.1162.1078.

1045.1020.988.

969.889.846.824

NMR(100MHs.CDC13.8): 0.80~

後、ヨウ化メチル(3.9 %、63.3 mmol)を HMPA(2.2 %、12.7 mmol) に答かして適加 し、-78℃で1時間撹拌した。反応複合物に飽 和塩化アンモニウム水移液を加え、これをエーナ ル(50 %×4) で抽出し、ついでエーテル値を 水(50 %) および飽和食塩水(50 %) で祝い、 無水成酸ナトリウムで乾燥欲、横縮した。これを 孤留すると無色液体の3-シクロヘキシル-2。 ユージメチルプロビオン酸メチルが得られた(収 量5.72948、収率52.2%、沸点121.5~ 123℃/22 mHy)。この補遺は以下のデータ により確認した。

IR(被减法):3420.2910.2845. 1727.1444.1382, 1360.1300.1252. 1205.1190.1155. 1015.985.869. 1.9 0 ( 1 6 H, m ) : 0.2 0 ~ 0.8 5 ( 1 H, m ) : 3.6 6

MASS(EI法、m/e):184(M<sup>+</sup>)

### 在特例 6 1

3 - シクロヘキシル- 2 、2 - ジメチルブロビ オンロメチル(<u>6</u>1)

アルゴン気流下ジイソプロピルアミン(8.9 %、63.3 mmol)を無水THF(100%)に溶かし、ロープチルリナウム(1.59 規定、39.8 %、63.3 mmol)を一78℃で構加した。-78℃で30分間投拝した後、3-シクロヘキシル2ーメナルブロピオン殴メナル(7.78298、42.2 mmol)を簡加した。-78℃で30分間投拝した

NMR(100MHz.CDCl<sub>2</sub>.8) 0.60~ 2.00(19H.m); 3.64 (3H.s)

MASS(EI法、m/e):198(M<sup>+</sup>)

### **台灣例 6 2**

4-シクロヘキシルー3、3-ジメチルー2-オキソプチルホスホン酸ジメチル(6.2)

アルゴン気流下、メチルホスホン酸ジメチル ( 6.6 ml、 6 0.5 mmol ) を無水下HF(1 0 0 ml) に溶かし、nープチルリチウム(1.5 9 規定、 3 8.1 ml、 8 0.5 mmol ) を一 7 8 ℃で海加した。 3 0 分間投控した後、3 ー シクロへキシルー2。 2 ー ジメチルブロビオン酸メチル(5.0 0 g。 2 5.2 mmol ) を滅加し、一 7 8 ℃で2 0 分間、

特開昭62-265279 (98)

1.8 0 ( 1 9 H , m ); 3.1 8 ( 2 H , d , J = 21.8 2 Hz); 3.8 0 ( 8 H , d , J = 11.0 0 Hs)

MASS(CI法、m/e):291(M<sup>+</sup>+1) 验利例 63

3 - フェニループロピオン酸メチル(<u>6\_3</u>)

4.3

3-7エニルブロビオン酸(8.0g、0.0 8 8 mol)をエーナル(30 ml) 化帯かし、水冷下で 授拌しながら過剰のジアゾメタンエーナル溶液を ゆつくり加えた。エーナルを濃縮後、残盗を減圧 蒸留すると無色透明な油状の3-7エニルーブロビオン酸メナルが得られた(収量 7.2 5 g、0.0 4 4 mol、収率 8 3.1 %、b.p. 1 0 6 ~ 1 0 8 ℃ / 1 0 mm Hg)。この構造は以下のデータ

アルゴン気洗下で、メチルホスホン酸ジメチル

(8.85 g, 0.0 f 1 mol) を無水下HF(150 M) に溶かし、- 78 でで撹拌している中へ n ー ブナルリチウムヘキサン溶液(1.67 規定、43.1 M。0.0 72 mol) を満下し、そのまま30分間撹拌した。この反応器板に無水下HF(10 M) に 形かした3-フェニループロビオン酸メチル(5.0 g, 0.0 30 mol)を加え、30分間検拌後0でにもどし、静酸(5.5 M)と水(10 M)を加えた。強縮後、機縮残渣に水(30 M)を加えた。酢酸エチル(100 M×2)で抽出した。有機層をあわせて水(20 M)、飽和食塩水(20 M)で沈い、無水碗酸ナトリウムで乾燥し、浸縮した。 満種残渣を波圧蒸留すると無色透明な油状物の2

ーオキソー ( - フェニループチルホスホン酸 ジメ

チンが得られた( 7.3 9 g 、 0.0 2 9 mol 、収率 9 6 % 、 b.p.1 0 4~1 0 5 ℃ / 0.2 3 mHg)。 IR ( 波放法): 3 0 5 0 , 3 0 2 0 , 2 9 4 0

京四で2時間提择した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水料液を加え、酢酸エチル(50mi×4)で抽出し、ついで酢酸エチル層を水(50mi)が洗い、無水酸酸ナトリウムで乾燥後、緩縮した。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル:酢酸エチル)により精製すると、純粋な(-シクロヘキシル-3。3-ジメチル(3.9491g、13.6mmol)が54.0%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(液质法):3450,2920,2850,
1700,1639,1447,
1382,1367,1302,
1245,1180,1080,
1028,943,868,
843,806,731<sub>CR</sub><sup>-1</sup>
NMR(100MHx,CDCl<sub>2</sub>,8):0.63~

で確認した。

IR(被疑法):3030,2945,1740, 1800,1490,1430, 1360,1290,1185, 1075,1020,980, 890,830,750,898

NMR(90MHz, CDC13, 0): 2.5 ~ 3.2 (4 H, m): 3.6 6 (3 H, a): 7.0 ~ 7.5 (5 H, m)

MASS(EI法、m/e):164(M+)

### **参考例 5 4**

2 ーオキソー 4 ーフエニループテルホスホン酸 リメテル(b\_4)

# 特開昭62-265279 (99)

2840,1705,1595,
1485,1445,1395,
1360,1250,1170,
1025,885,840,
810,740,690cm<sup>-1</sup>

NMR(90MHz,CDC1<sub>3</sub>,8):2.93(4H,
低低いs):3.07(2H,
d,J=22.9Hz):3.74
(8H,J=11.2Hz):
7.0~7.4(5H,m)

MASS(EI法、m/e):256(M<sup>+</sup>)

### 每考例 6 5

2 - o - メナルフェニル- 2 - オキソーエテル ホスホン酸 ジメナル(6 5)

5 5

IR(核膜法):3450,2940,2840,

1675,1595,1560.

1450,1390,1370.

1250,1180,1110.

1050,1020,990.

870,835,810,795,

775.740.cm<sup>-1</sup>

NMR(90MHz.CDC1<sub>3</sub>,8): 2.52(3H.

s): 3.60(2H.d.

J-22.4Hz): 3.76

(2H.d.J-11.2Hz);

7.15~7.55(3H,m):

### 33 考例 6 6

2-p-メナルフエニル-2-オキソーエナル ホスホン数ジメナル(<u>6</u>8)

MASS(EI法、m/s):242(M+)

7.65~7.85(1H,m)

アルゴン芬囲気下で、メチルホスホン酸ジメチ ル(10.38、83 mmol) を、無水THF (100%) 化群かし、-78℃で推律しながら。 ロープチルリチウム( 1.5 8 N、 5 2.5 H、 8 3 mmol)を摘下し、30分後、さらに無水THF ( 1 0 M ) に溶かしたo - メナル安息香取メチル ( 5.0 g 、 3 3 mmol)を備下し、3 0 分間提拌 した。この反応絡液を0℃にもどし、酢酸(5%) と水(10%)を加え、濃縮後、水(20%)を 加え、酢酸エナル(50××2回)で抽出し、酢 ロエチル層を水(20ml×1回)及び飽和食塩水 (20xx1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで 乾燥後、雌雄した。鎌雄典造を旅圧蒸留すると、 抽状の2~0-メチルフエニルー2-オキソーエ ナルホスホン酸ジメチルが得られた(収量689、 2 8.1 mmol. 収率 8 5.1 %、b.p. 1 3 4~ 136℃/0.21 mHg)。この構造は以下のデ ータにより確認した。

アルゴン雰囲気下で、メテルホスホン限ジメテル(10.23 g、82.6 mmol)を無水下HF(100㎡)に存かし、- 78 でで接押しながら、カープテルリチウムへキサン溶液(1.58 N、52㎡、82.5 mmol)を満下し、そのまま30分間後押した。ついで無水下HF(10㎡)に溶かしたリーメテルフエニルカルポン酸メテル(5.0 g、33 mmol、市版品)を調下し、30分間提押した。この反応溶液を0℃にもどし、砂酸(5㎡)と水(10㎡)を加え、透縮後、優縮残造に水(30㎡)を加え、酢酸エテル(50㎡×2回)で抽出し、水(30㎡×1回)及び飽和食塩水(30㎡×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、環結した。最結残造を設圧蒸留すると、無色透明な油状の2-pーメテルフェニル

特開昭62-265279 (100)

- 2 - オキソーエナルホスホン酸 ジメナルが得られた(収集 7.2 g、 2 9.8 mmol、収率 9 0.2 %、b.p. 1 5 0 ~ 1 5 3 ℃ / 0.2 7 m Hg)。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(預顯法):3460,2940,2850,
1670,1600,1565,
1450,1405,1250,
1175,1130,1110,
1050,1020,995,
875,820,760,710,

NMR(90MHs.CDCl<sub>3</sub>.8): 2.4 1 (3 H,
a): 3.61(2 H, d, J =
2 2.6 Hs): 3.7 7 (6 H,
d, J = 1 1.2 Hs): 7.2 7
(2 H, d, J = 8.0 Hz);
7.9 0 (2 H, d, J = 8.0 Hz)

1 0 8 5 . 1 0 7 0 . 9 7 0 . 9 1 5 . 8 4 0 . 8 1 5 . 7 7 0 . 7 5 0 . 6 9 0 . 6 6 0 cm<sup>-1</sup>

NMR(90MHz, CDC1<sub>3</sub>, δ): 3.9 2 (3 H, a): 7.1 ~ 7.9 (4 H, m)

MASS(EI法、m/。):154(M<sup>+</sup>)

#### か考例 5 8

2-m-フルオロフエニルー2-オキソーエチ ルホスホン酸 タメチル(6\_8)

MASS(E[法, m/e): 242(M+)

#### 超考例 6 7

mーフルオロ安息番酸メチル(6 ?)

2.7

m-フルオロ安息谷配(8.0 g、5 7 mmol) をエーテル(50 m) に高かし、氷冷下で提辞し ながら過期のジアゾメタンエーテル溶液を加え、 機雄後、残値を減圧悪留すると無色透明な油状 のm-フルオロ安息香酸メチルが得られた(収量 7.4 g、4 8.1 mmol、収率 8 4.4 %、bp. 8 0 ~8 2 ℃ / 1 6 m Hg)。この構造は以下のデータ により確認した。

IR(被膜法):2990,2980,2840, 1725,1610,1890, 1425,1330,1295, 1260,1155,1130,

フルオロ安息香酸メチル(5.0 g、32 mmol)を演下し、30分間提件した。反応薔薇を0℃にもとし、酢酸(4.9 ml)と水(10 ml)を加え、緑雄快、残渣に水(30 ml)を加え、酢酸エチル (50 ml×1 ml)で抽出し、酢酸エチル層を水(20 ml×1 ml)及び飽和食塩水(20 ml×1 ml)で洗い、無水酸酸ナトリウムで乾燥砂、濃縮した。濃縮残渣を減圧蒸留すると、油状の2-m-yルオロフエニルー2-オ中ソーエチルホスホン酸シメチルが得られた(収量 6.6 g、26.8 mmol、収率 83.8%、bp.132~134℃/0.17 ml Hg)。この構造は以下のデータにより確認し

IR(被膜法):8450,3060,2940, 2840,1680,1580. 1475,1430,1400, 1290,1260,1190.

特開昭62-265279 (101)

870.825.790.760.

7 1 0 , 8 6 5 cm<sup>-1</sup>
NMR(90MHz . CDCl<sub>3</sub> . 8): 3.82(2 H .

d . J = 2 2.6 Hz ) : 3.7 9

( 8 H , d , J = 1 1, 4 Hz );

7.1 5 ~ 7.9 (4 H . m)

MASS(CI法、m/e):247(M++1)

#### **公**河列 6 9

mートリフルオロメチル安息者散メテル(5.9)

ي

m-トリフルオロメナル安息看限(8.08、42.1 mmol) \*\*エーテル(80 ml) \*\* に形かし、 水冷下で撹拌したがら過剰のジアゾメタンエーテ ル潜液を加え、酸縮後、透査を減圧蒸留すると、 無色透明な油状のm-トリフルオロメテル安息香

7.0

アルゴン雰囲気下で、メナルホスホン酸ジメチル(7.68、61.3 mmol)を無水THF(100 ml)に移かし、~78℃で提拌しながら、nーブナルリチウムへキサン溶液(1.58N、38.8 ml、61.3 mmol)を満下し、30分後、さらにm~トリフルオロメチル安息香酸メナル(5.08、24.5 mmol)を満下し、30分間撹拌した。反応溶液を0℃にもどし、貯酸(3.7 ml)と水(10 ml)を加え、滞縮後、残渣に水(30 ml)を加え、酢酸エチル(50 ml×2回)で抽出し、酢酸エチルのを水(20 ml×1回)及び飽和食塩水(20 ml×1回)で洗い、無水碗酸ナトリウムで乾燥後、吸縮した。凍結残渣を減圧蒸留すると、油状の2-m-トリフルオロメチルフェニルー2-オキソ

酸メチルが得られた(収量 8.4 g 、 4 1.2 mmol 、収率 9 7.8 %、b.p. 7 6 ~ 7 8  $\tau$  / 1 2 m Hg )。 この構造は以下のデータにより確認した。

IR(液腐法):2990,2950,2840.

1725(1610,1590.

1430,1330,1300,

1260,1165,1130.

1085,1070,970,

915,840,810,770,

750,890,860 cm-1

NMR (90 MHz . CDC 13 . 8): 3.9 6 ( 5 H ,

a); 7.4 6 ~ 7.9 ( 2 H.

m); 8.1 5~8.4 (2 H.

m )

MASS(EI法、m/e);204(M+)

#### **给寿例70**

3-m-トリフルオロメテルフエニルー 2-オ +ソーエテルホスホン酸ジメテル(7\_g)

- エチルホスホン取ジメテルが得られた(収量 4.7 28、1 5.9 mmol、収率 6 5 %、b.p. 1 9 8 ~ 2 0 2 ℃ / 0.0 6 mm Hg)。この構造は 以下のデータにより確認した。

IR(液膜法):3450,3070.2860.

1680.1610.1590.

1440.1405.1330.

1305,1250,1165.

1120,1090,1065,

1030,920.875,

8 4 0 . 8 2 5 , 8 0 0 , 7 5 5 ,

730,690.650 cm-1

NMR ( 9 0 MHz . CDC1 3 , 8 ) : 3.6 5

(2 H . d . J - 2 2.9 Hz);

3.78 (2H,d,J+112

H2): 7.5~ 1.9 (2H,

m); 8,1~8,35(2H.

m)

# 特開昭62-265279 (102)

MASS(CI法、m/e):297(M++1)

### 台灣例71

0-クロロ安息音器メナル(7.1)

L

oータロロ安息香酸(7.6 g、4 8.6 mmol) をエーテル(5 0 ml)に溶かし、氷冷下で操件し ながら、過剰のジアゾメタンエーテル溶液を加え、 濃粒後、残液を減圧蒸留すると無色透明な抽状の oータロロ安息香酸メテルが得られた(収量 6.0 g、3 5.2 mmol、収率 7 2.4 %、b.p. 9 2 ~ 9 3 ℃ ノ 7 mm Hg)。この構造は、以下のデータ により研修した。

IR(核膜法):3070,2980,2940. 2830,1730,1885. 1500,1465,1430. 1295.1250,1185.

N) K部かし、-78℃で撹拌しながらュープチ ルリナウムへキサン溶板( 1.8 8 N、 5 5.6 W。 8 8 mmol)を摘下した。 3 0 分後、さらに、無 水THF(10m)に沿かしたロークロロ安息者 酸メチル( 6.0 g 、 1 5.2 mmol )を摘下し、 30分間提搾した。反応溶液を0でまでもとし、 即微(5.3 %)と水(10 %)を加え、濃縮後、 通解鉄紙に水(30%)を加え、配置エチル( 5 0 mb×2 回 )で抽出し、酢酸エテル層を水( 2 0 mb×1回)及び飽和食塩水(2 0 mb×1回) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥砂、濃縮した。 般縮幾液を放圧器留すると無色透明な油状の2~ ロークロロフエニルーユーオキソーエチルホスホ ン関ジメチルが得られた(収益 8.2 8、 3 1.2 mmol、収率88.7%、b.p.142~145℃/ 0.0 9 mt H9 )。この旅港は以下のデータで確認 した。

IR(叛族法):3420,3100,3080。

1 1 5 5 , 1 1 1 0 , 1 0 5 0 , 1 0 3 0 , 9 5 0 , 5 2 0 , 7 8 0 . 7 4 0 , 7 1 5 , 5 9 0 , 6 7 0

NMR (90MHz, CDC1<sub>3</sub>.8): 3.93 (3H.

s); 7.18~7.58 (3H.

m); 7.70~7.90 (1H.

MASS(EI法、m/e);170(M<sup>t</sup>)

### 参考例 7 2

2 - 0 - クロロフエユルー 2 - オキソーエチル ホスホン酸 ジメチル(7\_2)

ZZ

アルゴン雰囲気下で、メナルホスホン酸ジメチル(10.9 g、8 8 mmol)を無水THF(100

3020,2970,2920.

2880,2820,1695.

1890.1585.1475.

1436,1415.1290.

1280.1210.1180.

1180.1130,1088.

1050.1020.1000.

960.890.870.805.

780.755.720.650.

NMR(90MHz. CDC1<sub>3</sub>. b): 3.7 2 (2 H.
d. J-2 2.0 Hz); 3.7 6
(6 H. d. J-1 1.4 Hz):
7.2 5 ~ 7.6 5 (4 H. m)
MASS(EI法、m/e): 2 6 2 (M<sup>+</sup>)

**参考例73** 

m-クロロ安息各酸メナル(7\_2)

### 特開昭 62-265279 (103)

C) COOM

2.3
mークロロ安息香酸(8.26g、52.8 mmol)
をエーテル(50 xl) に終かし、氷冷下で撹拌し
ながら、消剰のジアソメタンエーテル密複を加え、
透超し、放圧蒸留すると、無色透明な油mークロロ安息香酸メナルが得られた(収量6.1g、35.8
mmol、収率67.8%、b.p. 116~121℃/
21 xi Hg)、この構造は以下のデータにより確
認した。

IR(权政法): 3080.3000.2960.

2880.1730.1595.

1570.1470.1430.

1420.1290.1270.

1255.1190.1160.

745.678cm<sup>-1</sup>

NMR ( 9 0 MHz . CDC 1 3 . 8 ) : 3.9 2 ( 3 H .

·); 7.2 5 ~ 7.6 ( 2 H .

m): 7.85~8.1(2H.m)

MASS(EI法、m/e):170(M<sup>+</sup>) (以下余日)

#### 多考例 74

2-m-クロロフエニル-2-オキソ-エチルホ スホン酸ジメチル (74)

74

アルゴン芽囲気下で、メナルホスホン酸ジメナル (9.19.73.3 mmol)を無水THF (100 xd)に 溶かし、-78 ℃で提拌しながら、n-ブナルリナウムへキサン溶液 (1.63 N. 45 xd.73.3 mmol)を満下し、30分間提拌後、さらに無水THF (10 xd)に溶かしたm-クロロ安息番酸メナル (5.09.29.3 mmol)を満下し、そのまま30分間提拌した。との反応溶液を0℃にもどし、酢酸 (4.4 xd)と水 (10 xd)を加え、濃縮後、濃縮残造に水 (30 xd)を加え、酢酸エナル (50 xd xd) を加え、酢酸エナル (50 xd xd) 及び飲和食塩水

(30 m/×1回)で洗い、無水碗酸ナトリウム乾燥後、機糖した。機糖強隆を減圧蒸留すると、無色透明な油状の2-m-クロロフェニル-2-オキソ-エナルホスホン酸ジメナルが得られた(収量6.5%、24.8 mmol、収率84%、bp.144~146℃/0.06=H%)。この構造は以下のデータで確認した。

IR(液腐法): 3070,2960,2850,1680,1590. 1570,1460,1470,1375,1250. 1195,1180,1135,1040,870. 840,810,750,700,680,670

NMR(90 MHz. CDC4s, d): 3.62 (2H, d, J = 22.6 Hz); 3.79 (4H, d, J = 11.2 Hz); 7.25~7.65 (2H, m); 7.80 ~8.05 (2H, m)

MASS(EI法. m/e): 262 (M+)

# 参考例 75

P-クロロ安息香取メナル (75)

C4-O- COOM.

75

p - クロロ安息容徴(6.2 f, 3 9.6 mmol)をエーテル(5 0 ml)に善かし、氷冷下で撹拌しながら 退乳のジアプメタンエーテル溶液をゆつくり加え、 透解した。機能残液をMeOH(5 ml)で再結晶する と、白色結晶のp - クロロ安息音像メチルが得られ た(収量 4.8 f, 2 8.2 mmol, 収率 7 1 f)。

m, p. 42.0~43.0 ℃ (再結晶溶媒:メタノール)

IR(KBr法): 3030.3010.2960.2850.1730. 1520.1600.1570.1485.1430. 1400.1375.1350.1280.1190. 1170.1110.1080.1005.960. 850.830.820.760.725.680.

NMR(90MHz. CDC456): 3.91 (3H, 6); 7.40
(2H, d, J=8.8Hz); 7.97 (2H, d, J=8.8 Hz)

MASS(Elit, m/e): 170 (n+)

IR (核膜法): 2960,2860,1680,1590,1570, 1490,1460,1400,1255,1205,1185, 1090,1055,1030,1000,885,820, 785,755,710,670。m<sup>-1</sup>

NMR(90 MHz, CDC4z, 3): 3.63(2H, d, J= 12.6Hz); 3.78(6H, d, J=11.2Hz); 7.46(2H, d, J=8.7Hz); 7.96(2 H, d, J=8.7Hz)

MASS(EI注: m/e): 262 (M<sup>+</sup>)

### 谷考例 77

2-フエニルプロピオン殴メチル (77)

Ph | CH. · CHCOOMe 参考例 76

2-p-クロロフエニル-2-オキソ-エチル ホスホン設ジメチル(76)

アルゴン芽因気下で、メチルホスホン段ジメチル(8.68 年,70 mmol)を無水THF(100 ml)
に溶かし、-78 じで攪拌しながら、n-プチルリテウムヘキサン溶液(1.63 N・43 ml,70 mmol)
を満下し、3 0 分間攪拌後、さらに無水THF(10 ml)に溶かしたp-クロロ安息香酸メチル(4.8 年,28 mmol)を満下し、そのまま3 0 分間攪拌した。この反応溶液を0 じにもどし、酢酸(4.2 ml)と水(10 ml)を加え、濃縮後、濃縮残液を酢酸エチル(50 ml×2 ml)で抽出し、酢酸エチル層を水(20 ml×1 ml)及び飽和食塩水(20 ml×1 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウメで乾燥後、濃縮した。

ジイソプロピルアミン (11.3 f. 112 mmol)を 無水THF(200≥)潜かし、アルゴン雰囲気下 で-20℃に冷却し、との溶液に n - プチルリテウ ムのヘキサン溶液(1.44 規定。75 ×, 108 mmol) を加え30分間投搾した。反応溶散を-78℃に 冷却し、との存放にフェニル酢酸メナル(12.0%。 80.0 mmol)を15 Mの無水THFに溶かした溶 液とHMPA (20.6 f. 115 mmol)を加え、-78 むで1時間。-30℃で30分間提拌した。得ら れた反応格技に、-78℃でヨウ化メナル(17.0%。 120 mmol)を無水THF(30 ml)に密かした 商液を加え、-78℃で1.5時間攪拌した。反応答 液を電弧にもどし、この溶液に飽和塩化アンモニ ウム水溶液(300㎡)、水(150㎡)を加えてエ ーテル (400 xl)で抽出した。水層をエーテル (200m/×2)で再抽出し、有機層を合わせて水 (200 ml)、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マダネ シウムで乾燥し、醤蘿した。得られた残分を蒸留

特開昭62-265279 (105)

すると(b. p. 92-93で/10 mmHg)、油状の 2-フェニルプロピオン酸メチル(11.3%, 68.9 mmol) が86.1%の収率で得られた。 との構造は 以下のデータにより確認した。

IR(液球法): 3080.3040.2990.2960.1730.
1600.1490.1450.1430.1370.
1330.1250.1210.1160.1100.
1070.1030.1010.970.910.
860.810.770.730.700.5571

NMR (90MHz, CDC $\mathcal{L}_{0}$ ,  $\delta$ ): 1.50(3H, d, J = 7.3 Hz); 3.65(3H,  $\delta$ ); 3.72(1H, q, J = 7.3Hz); 7.1 - 7.4(5H, m)

MASS(EI法.m/e):164(M+)

### 参考例 78

2-メテル-2-フエニルプロピオン酸メテル(78)

78

100 C/6 mHf)、油状の2-メチル-2-フェニル-プロピオン酸メチル(7.63 f. 42.9 mmol)が67.0 fの収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(被政法): 2970.1730.1600.1500.1450. 1390.1370.1250.1190.1150. 1100.1080.1030.1020.990. 850.770.740.700cm<sup>-1</sup>

NMR(90 MHz. CDC41.8): 1.58(6H. 8); 3.64 (3H. 8); 7.1 - 7.4(5H. m)

MASS(EI法,m/e):178 (M<sup>+</sup>)

#### 台灣例 79

3-メチル-2-オキソ-3-フェニルプチルホス ホン銀ジメチル (79)

79

ジイソプロピルアミン (9.07%, 89.6 mmol) を無水THF(200㎡)に溶かし、アルゴン雰囲 気下で-30℃に冷却し、との溶液にn-プテル リナウムのヘキサン溶液(1.44規定, 60.0 xt. 86.4 mmol)を加え、20分間投拝した。との反 応格液に 2 - フェニルプロピオン酸メチル(10.5 9. 64.0 mmol )を10 mの無水THFに溶かした 潜液とHMPA(16.5 g。 92.0 mmol)を加え、 -30℃で10分間、0℃で45分間提拌した。得 られた反応器液に、-30℃でロウ化メナル(13.6 9. 96.0 mmol)を無水THF(30 ml)に存かし た溶液を加え、-30℃で1時間後撑した。との 反応潜液を、飽和塩化アンモニウム水溶液(400 ml)に加え、この混合液に水(50ml)を加えて エーテル(400㎡)で抽出した。水層を酢酸エテ ルで再抽出し、有機層を合わせて、水(300㎡)。 **飽和食塩水で洗い。無水硫酸マグネシウムで乾燥** し、機箱した。残分を蒸留すると(b.p. 99-

メナルホスホン酸ジメナル(8.741, 70.0 mmol) を無水THF(130 ml)に溶かし、アルゴン雰囲 気下でとの溶液を-78℃に冷却し、n-プチル リテウムのヘキサン溶液 (1.59 規定。44.0 社。 70.0 mmol)を加え、30分間提择した。この反 **応液に、2-メチル-2-フェニルプロピオン欧** メチル ( 5.00 F, 28.0 mmol ) を無水THF (15 料)に潜かした潜波を~78℃で加え、2時間提 拌し、電弧にもどし、酢酸で反応溶液を中和した。 得られた反応混合物に水(10g)を加え、設績 後、残渣に酢酸エナル(100㎡)と水(30㎡) を加えた。有機層を分離し、有機層を水(30%)。 趙和食塩水で洗い、無水碗酸マグネシウムで乾燥 後濃縮した。残液を蒸留すると(b.p. 135 -141 0/0.05 転出り)、油状の3-メチル-2-オキソー3~フエニルプチルホスホン放ジメチル (5.73 f. 21.2 mmol) が75.7 fの収率で得ら れた。との構造は、以下のデータにより確認した。

特別昭62-265279 (106)

IR(液膜法): 3450.2870.1710.1600.1580. 1490.1460.1440.1390.1360. 1250.1190.1030.1000.910.

870 . 800 . 770 . 700 cm<sup>-1</sup>

NMR (90 MHz, CDC $\Delta_{z}$ ,  $\delta$ ): 1.44 (6H, z); 2.80 (2H, d, J = 20.1 Hz); 3.65 (6 H. d, J = 11.2 Hz); 7.0 - 7.5 (5 H. m)

MASS(EI法, m/e): 270 (M<sup>+</sup>)

### 参考例 80

2-メテルー3-フェニルプロピオン酸メテル(80)

PhCH, CHCO,Me ( CH,

80

アルゴン気流下、ジイソプロピルアミン(10.3 ml, 73.3 mmol)を無水THF(100 ml)に落かし、nープナルリテクム(1.69 規定、49.2 ml, 73.3 mmol)を0 Cで液加した。0 Cで2 0 分間投拝した後、

1435 . 1375 . 1360 . 1283 . 1255. 1215 . 1193 . 1165 . 1119 . 1090.

1080 . 1063 . 1042 . 985 . 905 .

877 . 835 . 807 . 745 . 702 cm<sup>-1</sup>

NMR(100 MHz. CDC2<sub>3</sub>,3): 1.15(3H, d. J = 6.37Hz); 2.48~3.22(3H, m); 3.62(3H, s); 6.98~7.40(5H, m)

MASS(EI法.m/e): 178 (M+)

#### 参考例 81

2.2-ジメチル-S-フエユルプロピオン俊メ チル (81)

CH<sub>a</sub>
|
|
PhCH<sub>p</sub>CCO<sub>p</sub>Mo
|
CH<sub>a</sub>

81

アルゴン気流下、ジイソプロピルアミン ( 5.9 mt , 42.2 mmol ) を無水THF ( 50 mt )に密かし、

3 - フェニルプロピオン酸(5.00 f. 33,3 mmol) を満加した。0℃で10分間投撑した後HMPA (12.7 ml, 73.3 mmol)を廣加し、20分間提择 した。ヨウ化メテル (4.4 ml. 69.9 mmol )を0℃ で病加し、室風で3時間提择した。反応混合物に 粒和塩化アンモニウム水溶液を加え、黄塩酸によ り pH 2 にした後、これを酢酸エテル (50 m×4) で抽出し、ついで酢酸エナル層を水(50g)か よび飽和食塩水(150㎡)で洗い。無水硫酸ナト リウムで乾燥後、養殖した。とれをエーテル(100 ■)に潜かし、0℃でジアゾメタンエーテル部液 (50 ml)を清加した。過縮した後、蒸留すると 無色液状の2-メナル-3-フエニルプロピオン **酸メナルが得られた(収量 5.6383 g . 収率 9 5.0** ラ, 游点 1225~1245 U/18 mHf)。この構造 は以下のゲータにより確認した。

IR(被膜法): 3070,3030,2975,2950,2880, 1735,1605,1585,1495,1455,

ロープナルリテクム(1.49 規定。28.3 ml。42.2 mmol)を-78 Cで病加した。-78 Cで20分 間投拝した後、2-メチル-3-フェニルプロピ オン段メナル (5.00g, 28.1 mmol)を演加した。 - 78 2で3 0 分間提择した後、ヨウ化メナル ( 2.6 ml, 42.2 mmol ) & HMPA ( 1.5 ml, 8.43 mmol)に声かして資加した。- 78 ℃で 2 時間 投拝した後、反応混合物に飲和塩化アンモニウム 水溶液(10%)を加えた。これをエーテル(50 ■×4)で抽出し、ついでエーテル層を水(50 ■ ) > よび飽和食塩水 (50 × ) で洗い、無水硫酸 ナトリウムで乾燥後、微雄した。とれを滋留する と無色油状の 2. 2 - ジメナル - 3 - フェュルプロ ピオン酸メテルが得られた(収量 1.8909g。収 第51.7 章, 游点 127.5~131 ℃/18 mHf)。 との構造は以下のデータにより確認した。

IR(液酥油): 3025,2960,1725,1488,1445.

特開昭62-265279 (107)

1243 . 1188 . 1118 . 1068 . 1015. 983 . 893 . 853 . 798 . 761 . 733. 693 cm<sup>-1</sup>

NMR(100 MHs. CDCs. 3): 1.18(6H. 5); 2.85(2H. 5); 3.64(3H. 6); 6.95~7.38(5H. m)

MASS(EI法.m/s): 192(M+)

# 参考例 82

3.3-ジメチル-2-オキソ-4-フエニル プチルホスホン酸ジメチル (82)

82

アルゴン気液下、メチルホスホン酸ジメチル ( 2.4 ml. 21.8 mmol )を無水THF ( 100 ml ) におかし、n - プチルリチウム ( 1.49 規定。

1488 . 1418 . 1393 . 1375 . 1335 . 1283 . 1263 . 1243 . 1208 . 1183 . 1158 . 1128 . 1038 . 969 . 919 . 889 . 849 . 812 . 797 . 759 . 729 . 706 . 664 . 614 cm<sup>-1</sup>

NMR (100 MHz, CDCs, 6); 1.16 (6H, s); 2.81 (2H, s); 3.11 (2H, d, J= 21.55 Hz); 3.78 (6H, d, J= 11.21 Hz); 6.95~7,40 (5H, m)

MASS(EI法. m/e): 284 (M+)

(以下杂白)

14.7 ml, 21.8 mmol)を-78℃で満加した。
30分間投拝した後、2,2-ジメテル-3-フェニルプロピオン段メテル(1.75 p, 10.0 mmol)を満加し、-78℃で20分間、室區で1晩投拌した。反応混合物に塩和塩化アンモニウム水溶液を加え、とれを酢酸エテル(50 ml × 4)で抽出し、ついで酢酸エテル(50 ml × 4)で抽出し、ついで酢酸エテル層を水(50 ml )かよび飽和食塩水(50 ml )で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、漁縮した。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル;酢酸エテル)により精製すると、純粋な3,3-ジメテル・2-オキソー4-フェニルプテルホスホン酸ジメテル(2.3144 p,8.14 mmol)が89.5 が の収率で得られた。との構造は以下のデータにより確認した。

m. p. 39~46 C (無色針状始晶)

IR(KBr法):3370.3055,3025,2970,2900. 2855,2820,1698,1603,1495,

#### 益考例 83

2,2-ジメチル-4-オキサペンタン酸メチル(83)

ジイソプロピルアミン (8.719.86.1 mmol) を無水THF (130 m) に潜かし、アルゴン芽 囲気下で-20でに冷却し、この潜液に n -プテルリナウムのヘキサン習散 (1.62 規定・53.1 m・86.1 mmol)を加え、30分間投粋した。 反応 商液を-78でに冷却し、この溶液にイン路 酸メナル (8.009,78.3 mmol)を15 mの (3.3 mmol)を15 mの (4.09,78.3 mmol)を加え、-78でで1時間提择した。 得られた反応 温合液に、クロロメテルメテルエーテル (7.579,94.0 mmol)を15 mの (4.5 mmol)を15 mmol)を15 mm (7.5 mmol)を15 mmol)を15 mm (7.5 mmol)を15 mm (4.5 mmol)を15 mmol)を15 mm (4.5 mmol)を15 mmol)を15

特開昭62-265279 (108)

MASS(CI法,m/e):147(M++1)

参考例 84

3 , 3 - ジメテル - 2 - オキソ - 5 - オキサヘ キシルホスホン酸ジメテル (84)

メテルホスホン酸ジメテル(9.62 f , 7 7.0 mmol)を無水THF(130 ml)に溶かし、アルゴン雰囲気下で、との潜液を一78でに冷却し、n - プテルリナウムのヘキサン溶液(1.62規定,4 7.5 ml , 7 7.0 mmol)を加え、30分間提押した。との反応液に2,2-ジメテル-4-オキサペンメン酸メテル(4.50 f , 30.8 mmol)を無水 THF(15 ml)に溶かした溶液を一78でで加え、30

THF に溶かした溶液を加え、一78℃で2時間 投押した。次にとの溶液を飽和塩化アンモニウム 水溶液(300㎡)に加え、さらにとの混合液に 水(100㎡)を加え、エーテル(400㎡)で 抽出した。水層をエーテル(200㎡×2)で再 抽出し、有機層を合わせて水(300㎡)、飽和 食塩水で洗つた。編水硫酸マグネシウムで乾燥し、 エーテルを常圧で質去し、残分を蒸留すると(b.p. 98-99℃/107mmHg)、油状の2,2-ジメ テルー4-オキサペンタン酸メテル(8.38 チ、 57.4 mmol)が73.3 手の収率で得られた。との 構造は以下のデータにより確認した。

IR(被股法): 2970.2880.1730.1470.1450.
1430.1390.1360.1310.1260.1230.
1200.1150.1110.1030.1010.980.960.
930.880.810.770 = -1

NMR(90 MHz. CDC2, , ): 1.19(6H, z); 3.33 (3H. s); 3.38(2H. s); 3.68(3H. s)

分間投持し、室屋にもどしてから30分間投持した。反応溶液に酢酸を加えて中和し、水(20㎡)を加えた茯養糖した。残渣に酢酸エテル(120㎡)と水(20㎡)を加え、有機層を分離し、有機層を水(50㎡)、数和食塩水(50㎡)で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、後縮した。残塩を蒸留すると(b.p. 104-107℃/0.4 ㎡Hg)油状の3,3-ジメテル-2-オキソ-5-オキサヘキシルホスホン酸ジメテル(5.96%,25.0 mmol)が81.2%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(液膜法): 3470.2960,1710.1460.1400,

1370.1310.1260.1110.1040.960.930. 870.810.730 cm <sup>-1</sup>

NMR (90 MHz, CDC2, , &): 1.17 (6H, s); 3.23

(2H,d,J=21.3Hz); 3.32(3H,s);

3.36 (2H, s); 3.79 (6H, d, J=11.2Hz)

MASS(EI 法、m/e): 238(M\*)

#### **参考例** 85

2.2-ジメチル・4-オキサヘキサン酸エナル(85)

ジイソプロピルアミン(4.3 6 f . 4 3.1 mmoi)を無水THF(100 m)に溶かし、アルゴン雰囲気下で-20でに冷却し、との溶液にa-プテルリテウムのヘキサン溶液(1.6 1 規定 , 2 6.8 m, 4 3.1 mmoi)を加え1時間抜拌した。反応溶液を-78でに冷却し、この溶液にイソ路膜エテル(5.00 f . 4 3.1 mmoi)を15 mmoi)を15 mmoi)を15 mmoi)を15 mmoi)を加え、-78でで1.5時間抜拌した。得られた反応溶液にクロロメテルエテルエーテル

特開昭62-265279 (109)

(4.899,51.7 mmol)を20 Mの無水THF に溶かした溶液を加え、一78℃で2時間、さら に室温で2時間撹拌した。次にとの反応溶液に怠 和塩化アンモニウム水溶液(150 M)、水(50 M)を加え、エーテル(400 M)で抽出した。 有機層を水(150 M)、飽和食塩水で洗い、無 水硫酸マグネシウムで乾燥し、エーデルを常圧で 留去した。得られた残分を蒸留すると(b.p. 80-84℃/30 mHg)、油状の2,2-ジメテル-4 - オキサヘキサン原エテル(4.23 9,24.3 mmol)が58.4 手の収率で得られた。この構造は 以下のデータにより確認した。

1390,1370,1310,1270,1230,1150,
1120,1040,940,870,770 cs -1

NMR(90 MHz, CDCLs, 8): 1.0-1.4(6H,m);
1.18(6H,s); 3.41(2H,s); 3.47(2H,

q.J=7.0 Hz); 4.14 (2H, q.J=7.1 Hz)

IR(液膜法): 2990.2950,2890.1730,1480,

た、30分間提押し、塩塩に戻してから1時間提押した。反応磨液に酢酸を加えて中和し、水(20 × )を加えた後濃縮した。残渣に酢酸エテル(120 × )と水(30× )を加え、有根層を分離し、有機層を水(50× )、飽和食塩水で洗い、無水健酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣を蒸留すると(b.p. 106-110で/0.4 == Hg)、油状の3,3-ジメテル-2-オキソ-5-オキサヘプテルホスホン酸ジメテル(4.199,16.6 mmol)が72.25の収率で待られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(液膜法): 3480.2980.2880.1710.1470. 1390.1370.1320.1260.1190.1120. 1040.870.810.730 cm<sup>-1</sup>

NMR(90 MHz, CDCL<sub>2</sub>, 8): 1.15(3H, t, J=
7.0 Hz); 1.17(6H, s); 3.1-3.6(6H,
m); 3.79(6H, d, J=11.0 Hz)

MASS(CI法, m/e): 253(M<sup>+</sup>+1)

MASS(CI法.m/e):175(M+1)

### 参考例 86

3 , 3 - ジメナル - 2 - オキソ - 5 - オキサヘ プナルホスホン酸ジメナル (86)

メナルホスホン酸ジメナル(7.189,57.5 mmol)を無水THF(100㎡)に溶かし、アルゴン雰囲気下で、この溶液を一78℃に冷却し、ロープテルリテウムのヘキサン溶液(1.61規定,35.7㎡,57.5 mmol)を加え、30分間投持した。この反応液に2,2-ジメチル・4-オキサヘキサン酸エチル(4.009,23.0 mmol)を無水THF(15㎡)に溶かした溶液を一78℃で加

#### **公共** 91 87

クロロメチル・プロピルエーテル(87)

C2-CH, - 0-CH, CH, CH,

87

n-プロパノール(30.09,0.5 mol)にトリオキサン(15.09,0.167 mol)を溶かし、 氷冷下投掉しながら、無水塩化水素を 4 時間吹き 込んだ。上層を塩化カルシウムで乾燥後蒸留する と、無色透明な抽状のクロロメチル-プロピルエ ーテルが得られた(収量 29.89,0.275 mol, 収率 55 5, b.p. 105~1100)。この構造 は以下のデータにより確認した。

IR (夜蹊法):2950,2870,1450,1380,1310, 1280,1240,1110,1050,995,940,920, 890,860 cm <sup>-1</sup>

NMR(90 MHz. CDC2, ,  $\delta$ ): 0.95(3H, t, J=7.3 Hz); 1.61(2H,m); 3.65(2H,

# 特開昭62-265279 (110)

t , J= 6.5 Hz); 5.51 (2H, s)

MASS(EI法, m/e): 79(M+-CsHa)

· (CI法.m/e): 73(M+1 -HC4)

#### 参考例 88

2 , 2 - ジメナル - 4 - オキサ - ヘプナル酸メ ナル (88)

アルゴン雰囲気下で、無水ジイソプロピルアミン(11.9 f. 0.118 mol)を無水 THF(100 ml)に溶かし、一78℃で抜拌しながら、n-プナルリテウムのヘキサン溶液(1.59N,74.2 ml, 0.118 mol)を演下し、30分間そのまま洗拌した後、ついで無水 THF(10ml) に溶かしたイン

J=7.3 Hz); 1.19(6H, s); 1.51(2H, m); 3.37(2H, t, J= 6.5 Hz); 3.40

(2H.s); 3.63(3H,s)

MASS(CI法,m/e): 175(M+1)

#### 參考例 89

3 , 3 - ジメテル - 2 - オキソ - 5 - オキサ -オクテルホスホン酸ジメテル (89)

アルゴン芬田気下で、メナルホスホン酸ジメナル(12.4 f), 0.1 mol)を無水THF(80 ms) に耐かし、-78でで技井している中へn-ブナルリナウムのヘキサン群液(1.5 g N), 63.3 ms, 0.1 mol)を高下し、30分間批井した。ついて

路成メナル(10.0%,0.0% mol)を育下した。30分間接持後、さらにHMPA(7%,0.039 mol)及びクロロメナル・プロピルエーテル(13.8%,0.127 mol)を加えた。30分間接持後宣臨にもどした。次に、氷冷下飽和塩化アンモニウム水溶液(30㎡)を加えた。有機層を水(30㎡×1回)及び飽和食塩水(20㎡×1回)で洗い、無水破散ナトリウムで乾燥後、常圧で溶媒を質去し、さらに残渣を減圧蒸留すると無色透明な油状の2、2・ジメナル・4・オキサ・ヘプテル酸メナルが得られた(収量12.6%,0.0724 mol)、収率73.9%,b.p.84~87℃/30 mHg)。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(液膜法): 2960,2870,2800,1730,1460。

1430.1380.1360.1340.1300.1220.

1185,1150,1110,1050,1030,1005,

980.950.930.865.810.770 a -1

NMR (90 MHz, CDC2, 8): 0.88 (3H, t,

無水 THP (10 ml) に潜かした 2,2-ジメテル
- 4-オキサーへプテル酸メテル(7.0 f,0.04
mol)を演下し、30分間提拌後0でにもどし、昨
酸(6.2 ml)と水(10 ml)を加え、浸離した。
浸糖残骸に水(20 ml)を加え、添酸、エテル(50
ml×2回)で抽出し、水(20 ml×1回)及び動
和食塩水(20 ml×1回)で洗い、無水硫酸ナト
リウムで乾燥後憂離した。浸糖残篷をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル200 f; 即酸エテル/シクロヘキサン=2/1)で分離精製すると、
無色透明な油状の3,3-ジメテル-2-オキソー5-オキサーオクテルホスホン酸ジメテルが得られた(収量 6.15 f,0.023 mol,収率 57.5
f)。この構造は以下のデータにより確認した。
IR(液原法): 3450.2960.2860.2800.1705,

1455,1380,1360,1300,1250,1180,

1105,1030,950,930,800,750,720cm<sup>-1</sup>
NMR(90 MHz, CDC2<sub>2</sub>, 4): 0.89(3H,1,J=

特開昭62-265279 (111)

7.2 Hz); 1.17(6H,s); 1.51(2H,m);
3.24(2H,d, J=20.9Hz); 3.35(2H,t,J=6.5 Hz); 3.38(2H,s); 3.79
(6H,d,J=11.0 Hz)

MASS(EI法,m/e): 266(M<sup>+</sup>)

### 参考例 90

2 - オキソ - 3 - フエノキシープロピルホスホン酸ジメチル (90)

アルゴン気流下、無水THF(150 ml)にメケルホスホン酸ジメナル(18 ml,0.166 mol)を加えー78 c に冷却した。20分後1.59規定のn-プナルリチウムへキサン潜液(108.8 ml,0.173 mmol)を加え、30分間提拌したのちフ

800 cm - 1

NMR (90 MHz , CDC &, &): 3.27 (2H, d.

J = 22.7 Hz); 3.77 (6H, d, J = 11.2 Hz);

4.69(2H.s); 6.84 - 7.38(5H.m)

MASS(EI法.m/e): 258(M<sup>+</sup>)

### 参考例 91

2 - メナル - 2 - フェノキシプロピオン限メナ ル (91)

91

エノキシ酢酸メチル(10ml,0.069 mmol)を
10mlの無水 THF に溶かして加えた。反応混合物を一78でで30分間、次に室温で30分間投持した後、酢酸を加え反応液が弱酸性であるととを確認し、THFを留去した。残渣に水(50ml)を加え、酢酸エチル(150ml×3)で抽出し、有機温をあわせて水(100ml)、飽和食塩水(100ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、酸糖した。待られた油状物を減圧蒸留し、2-オキソ-3-フェノキシープロピルホスホン欧ジメナルが待られた(収量14.659,0.057 mmol,収率8239,b.p.145~147℃/0.1mlg)。構造は以下のデータにより確認した。

IR(液族法): 3450,3070,3025,2960,2920, 2860,1740,1605,1595,1495,1460, 1430,1405,1370,1300,1250,1230, 1180,1160,1100,1030,890,830,810,

規定,163 × ,0.264 mol)を0 でで満加した。 0 でで 3 0 分間提拌した後、 2 ~フェノキシプロ ピオン酸(20.00 f, 0.120 mol)を無水 THF (60 ad)に溶かして腐加した。0℃で10分間提許し た後 HMPA (45.9 ml, 0.2 5 4 mol)を腐加し20 分間批拌した。ヨウ化メテル(15.7㎡,0.252 mol) を0℃で調加し、放温で4時間提押した。反応温 合物に塩酸(6規定)を加えて pH 2にした後、 とれを酢酸エチル(50m×4)で抽出し、つい で酢酸エテル層を水(50%)かよび飽和食塩水 (50㎡)で洗い、無水洗波ナトリウムで乾燥後、 後雄した。とれをエーテル(100m)に召かし、 0 セセジアソメタンエーテル的故(270 #)を 満加した。後雄した後蒸留すると無色油状の2-メチルー2-フェノキシプロピオン殴メチルが得 られた(収量 2 2.8 0 5 2 P, 収率 9 6.7 5, 消点 84.5~75.3℃/0.22=Hg)。以下のデータに より確認した。

IR(液膜法): 3000.2950.2900,2820,1735,

特開昭62-265279 (112)

1595.1490.1460.1385.1365.1288, 1233.1193.1175.1140.1066.1023. 983.885.822.750.695cm<sup>-1</sup>

NMR(100 MHz, CDC2<sub>2</sub>, 8): 1.59(6H, s); 3.77(3H, s); 6.70-7.40(5H, m)

MASS(EI法,m/e): 194(M<sup>+</sup>)

### 4 考刊 92

3 - メテル・2 - オキソ・3 - フェノキジプテル ホスホン酸ジメテル (92)

$$\begin{array}{ccc}
CH_8 & O \\
\downarrow & \uparrow & O \\
\rho h O C - C - CH_8 - P (OMe)_8 \\
CH_8 & O
\end{array}$$

アルゴン気洗下、メチルホスホン酸ジメテル (7.0 ml, 0.0 643 mol)を無水THF(100 ml)に 南かし、n-プテルリテクム(1.62 規定, 38.1 ml, 0.0 617 mol)を一78でで満加した。30分間提择した後2-メテル-2-フェノキンデロビ

# 多考例 93

 $2 - \mathcal{A} \vee \mathcal{F} \vee - 1 - \mathcal{F} - \mathcal{N}$  (93)  $H_3 C C H_2 C \equiv C C H_2 O H$  93

液体アンセエア(500ml)に1片のリテウムと
1片の硝酸第二鉄を撹拌しながら加え、青色が消失するのを確認した後、リチウム(88.1.16 mol)をゆつくり加えた。加え終でから1時間後
2-プロピン-1-オール(16.38,0.29 mol)を加え、さらに30分後臭化エテル(37.68,0.35 mol)を加えた。20分後塩化アンモニウムを通別に加え、液体アンモニアを一昼夜かけて蒸発させた。この反応残骸に水(100ml)を加え、炉辺した後エーテル(150ml×7)で抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水(150 ml)で洗い、無水低電ナトリウムで乾燥後、エーテルを常圧で留去した。残渣を放圧蒸留すると、2-ペンテン-1-オール(14.18,0.17 mol)が57.9%の収率で得られた(b.p.62~65℃

オン酸メテル (5.00 f, 0.0257 mol)を情加し、 -78 で で 20 分間、さらに宣通で 30 分間挽拝した。 反応混合物に酢酸 (3.2 m, 0.0559 mol)、水 (10 m) を加え、燙稲した。 燙箱残渣を酢酸エテル (50 m) かよび飲 和食塩水 (50 m) で洗い、無水碗酸ナトリウム で乾 焼後、鉄組した。カラムタロマトグラフィー (シリカゲル; 酢酸エナル/シクロヘキサン= 3/1)により精製すると、 純粋な3 -メテル-2 - オキソ-3 - フェノキシプテルホスホ ン酸 ジメテル (6.5887 f, 0.0257 mol)が 100 %の収率 で待られた。との構造は以下のデータにより程度した。 IR(複媒法): 3470,3005,2970,1723,1593,

1493,1458,1386,1368,1250,1225, 1180,1030,957,883,840,805,760,

NMR(100 MHz, CDC4, .8): 1.49(6H, s); 3.41
(2H, d, J = 20.89Hz); 3.79(6H, d,
J=11.22 Hz); 6.72-7.40(5H, m)
MASS(EI法, m/e): 286(M<sup>+</sup>)

### / 2 0 maHg ).

この構造は以下のデータにより確認した。 IR(被 膜 法): 3300,2970,2930,2875,2295。 2225,1450,1415,1315,1225,

1130,1060,1005, 945, 780,

730 cm -1

NMR(90 MHs.CDC25.8): 1.12(3H,t,J=7.4

Hs);1.8-2.4(3H.

m);4.22(2H,t,J=
2.7Hs)

MASS(EI法, m/e): 84 (M+)

#### 参考例 94

1-プロモー2-ペンテン (9\_4)

HaCCHaC ≡ CCHaar 9.

アルゴン気流下、2 - ペンチン-1 - オール (149.0.17 mol)を無水エーテル(60 ml) に溶かし、-30℃で投拝している中へピリシン (1.2 ml)と三久化リン(16.29.0.06 mol)

特開昭62-265279 (113)

を加えそのまま 2 時間撹拌し、さらに室園まで昇盛して 1 時間撹拌した。 この反応剤液を飽和食塩水 (110  $\pi$ ) で洗つた後無水磁酸マグネンウムで乾燥した。 エーテルを常圧で留去した後、残液を減圧蒸留すると、 1-プロモー 2-ペンテン (12.8 g , 0.0 8 7 mol ) が 5 2.3 % の収率で 得られた (b.p 8 0  $\sim$  8 3 % / / 8 0 mm Hg)。

との構造は以下のデータにより確認した。

IR(液 脏 法): 2980,2940,2880.2850,2320,

2240,1445,1420,1370,1315,

1205,1150,1055, 950, 880,

710 . 610 cm - 1

NMR (90 MHz, CDC(3.8): 1.14(3H,t,J-7.5Hz);

2.26(2H, t.q. J-2.3,

7.5H2); 3.92(2H.t.

J=2.3H2)

MASS(EI 法 .m/e): 146(M+)

ルポエトキシー2・メチル-4-ヘプチン酸エチ ル租積製物が26.08得られた。とれをエタノー ル(200點) に潜かし、氷冷下で焼搾している 中に 0.994 規定の水酸化ナトリウム水溶液 (169ml, 0,168 mol)を加え、宝温で14 時間撹拌した。反応放に水(30m)を加え、設 船後、氷冷下で6規定塩酸を加えて中和し、硝酸 エナル(100W×3)で抽出した。有機層を合 せて飽和食塩水(50%)で洗い、無水喘波ナト リクムで乾燥板、盗稿すると2・カルポエトキシ - 2 - メチル - 4 - ヘプチン酸租精製物が 2 2.1 8得られた。これを180℃で2時間加熱し、冷 却後エーテル(100私)に終かし、ジアナメタ ンのエーテル溶液を過剰に加え、段線、減圧蒸留 すると2 - メナル・4 - ヘプナン殴メチルを10 **名含む2-メチル-4-ヘブチン酸エチル(12.21** 9, 0.073 mol) が76%の収率で得られた (b.p 1 1 8 - 1 2 5 °C / 5 8 mm Hg ) .

#### 参考例 95

2-メテル-4-ヘプテン酸エテル (95)

アルゴン気流下、水素化ナトリウム(60% されラルオイルデイスパージョン。4.6%。0.114mos)を無水THP(200%)に落かし、挺搾している中に無水THP(20%)に溶かしたメテルマロン酸ジエテル(20.0%。0.114mos)を窒虚で1時間かけて滴下した。次に無水THP(15%)に溶かした1-プロモ-2-ペンテン(14.0%。0.095mos)を窒虚で20分間かけて滴下した。との反応溶液に水を30%加え、3規定塩酸で中和した後、投給した。との投稿残渣を酢酸エテル(200%×2)で抽出し、有根層を水(50%)、飽和食塩水(30%)で洗い、無水酸酸ナトリウムで乾燥後、過縮すると2-カ

IR(液膜法): 2975.2940.2880.2850.1730.

1450.1365.1340.1310.1275.

1240,1170,1110,1040,1010.

920. 855. 780 cm -1

NMR(90MHz, CDC(3,8): 1.10 (3H, t, J-7.2Hz);

1.22(3H,4, J=7.3Hz);

1.27(3H, t, J-6.2Hz);

1.9-2.8(5H,m);4.15

(2H,q,J-7.2Hz)

MASS(EI 法.m/e): 168 (M<sup>+</sup>)

#### 参考例 9.6

3 - メナル- 2 - オキソ- 5 - オクナニルホス ホン酸シメナル (9 6)

特開四62-265279 (114)

アルゴン気流下、メテルホスホン@ジメテル (7.91 ml, 0.074 mol) を紙水THF (150 叫)に浴かし、一78℃で撹拌している中へ 1.71規定のロープテルリテウムへキサン浴波 (43 m/, 0.074 mol)を胸下し、30分間提 押した。ついで無水THF(5~1)に溶かした2 - メナル- 4 - ヘプナン帥エナル( 5.0 8 ,003 四01)を施下し、一78℃で30分間投押した。 この反応混合物を資温にもどし、30分径氷冷下 で酢噌(4.5 味)と水(10 味)を加え、砂箱した。 授縮残渣に水(20×1)を加え、酢酸エチル(50 26×2)で抽出し、水(20%)、燃和食塩水 (20 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、 政権した。後韓残盗を蒸留すると3-メチル-2 - オキソー5 - オクチニルホスホン酸ジメテル (6.588,0.027 mol)が88%の収率で得 られた(0.9118~1210/0.35 無日) との材造は以下のデータにより確認した。

(4.38.0.043 mod) を無水THF(35ml) に疳かし、-20℃で撹拌している中へ1.64規 定のロープテルリテウムへキザン溶液(28㎡。 0.0 4 3 mo.4) を高下し、そのままー20℃で 3 0 分間投搾した。そこへ紙水THP(15 mg) に裕かした2-メナル-4-ヘキシン酸エナル (5.48,0.035 mos)を-20℃で満下し、さ 5に無水HMPA(2.25 nd, 0.013 mol) を 加えた。反応器液を一旦室型にもどし40分間投 押した後、再び一30℃に冷却し、無水THP (5%)に溶かしたヨク化メテル(8.058, 血 0.0 4 3 mos) を腐下した。 気温にもとし1時間 松拌後、酢酸(2.5 mg、0.043 mos)を加え、 磯稲した。 映遊に水(50ml)を加え唯閑エテル ( 1 0 0 m/× 2 ) で抽出した。有機層をあわせて 水(30%)、効和食塩水(20%)で洗い、無 水煎破ナトリウムで乾燥した後、破縮した、闷ら れた設縮残饉を放圧蒸留すると、2,2-ジメナ

IB (被鎮法): 3450,2960,2850,1700,1450, 1390,1370,1350,1310,1250, 1170,1030, 870, 830, 805, 720 cm -1

NMR(90MHz,CDCf<sub>3</sub>,8): 1.1(3H,t,J=7.4Hz); 1.19(3H,d,J=6.8Hz); 1.9-2.5(4H,m);2.7 -8.1(1H,m);2,0-2.4 (2H,m);3.79(6H,d, J=11.2Hz)

MASS(EI法,m/e): 246(M+)

### 参考例 97

2,2・ジメナル・4・ヘキシン後エナル(97)

アルゴン気流下、無水ジイソデロピルアミン

ルー4 ~ ヘキシン酸エチル(3.78,0022 mol) が62%の収率で得られた(b.p 65~68℃/10 maHg)。

との構造は以下のデータにより確認した。
IR (被終法) 2980,2925,2870,2230,1715,
1465,1380,1360,1310,1300,
1250,1190,1130,1025,980,
945,910,860,770,740 cm<sup>-1</sup>

NMR(90MHz,CDC(1,0) 1.1-1.4(9H,m);1.77
(3H,t,J-2.5Hz);2.36
(2H,q,J-2.5Hz);4.14
(2H,q,J-7.1Hz)

MASS(EI法, m/o): 168(M+)

### **参考例 98**

3,3-ジメナル-2-オキソ-5-ヘナテコ ルホスホン欲ジメナル (9<u>8</u>)

### 特開昭62-265279 (115)

アルゴン気流下、メチルホスホン般シメチル(6.82g、0.055mon)を無水THF(100ml)に溶かし、一78℃で投拌している中へ1.04規定のロープチルリチウムへキサン溶液(33ml,0.054monl)を属下し、一78℃で30分間提拌した。この反応診液の中へ無水THF(15ml)に溶かした2,2-ジメテルー4ーへキシン酸エチル(3.7g,0.022mol)を適下し、一78℃で30分間提拌した後、盆温で1時間提拌した。反応溶液に酢酸(3.1 ml,0.054mol)と水(10ml)を加え、過縮し、設造に水(20ml)を加え、砂酸エチル(10ml)に水(20ml)にかけるが、砂酸エチル(10ml)に水(20ml)にかけるでは砂ェチル(10ml)にかりで洗水(20ml)、 飽和食塩水(20ml)で洗い、無水板のナトリウムで乾燥した。び

船後被圧然留すると3、3-シメチル-2-オキソー5 - ヘプチニルホスホン酸ジメチル(5.0 4g, 0.0 2 0 mol) が93%の収率で得られた(b.p. 108~110%/0.15 mmH $_g$ )。

との構造は以下のデータにより確認した。
IB (被既法): 3450,2950,2905,2850,2220,
1700,1455,1375,1355,1240。
1175,1020,860,835,800,

 $710 \, \mathrm{cm}^{-1}$ 

NMR(90MHz, CDC(2, 8): 1.23(6H,m);1.77(3H, t, J=2.5Hz);3.24(2H, d, J=21.3Hz);2.34(2H, q, J=2.6Hz);3.80(6H, d, J=11.2Hz)

MASS(BI 法.m/e): 248(M<sup>†</sup>)

(以下介白)

### **台湾例 99**

2-オクチン-1-オール(99)

アルゴン気況下、 5ロフラスコに液体アンモニア(250 ml)を加え、リチウム片をまず一片加えて反応解液が微管色になることを確かめた板、触媒量の硝酸部二鉄・9水和物を加えた。 さらに、焼いてリチウム片(2.75 g.396 mmos)を30分間で加え、1時間提押した。焼いてプロパルゼルアルコール(8.16 g.146 mmos)を加えて、30分間提押した後、ローペンチルプロマイド(20 g.132 mmos)を加え、10分間提押し、そのまま宝型に一夜放送した。反応混合物に含水エーテル(50 ml)を加え、 50 ml, 50

水(400 ml), 触和食塩水(400 ml)で洗い、 無水保酸ナトリウム(50 g)で乾燥した後、 縮した。この残液を蒸留すると、無色油状物の2 - オクチン-1-オールが得られた(収益 9.5758 g,52%, b.p.58~61℃/0.3 mmHg)。 この構造は以下のデータより確認した。

IR(液膜法): 3400,2910,2850,2278,2216, 1447,1423,1374,1323,1223, 1131,1102,1060,1000,718cm<sup>-1</sup>

NMR(100MHz, CDC(1,8): 0.70-1.05(3H,m); 1.09-1.23(6H,m);1.67 (1H, broad s); 1.97-2.39(2H,m);4.25(2H,

t, J-2.2Hz)

MASS(CI 法 ,n/e): 144 (M++18)

(以下介白)

### 特開昭 62-265279 (118)

## 参考例 100

1-704-2-4072(100)

アルゴン気流下、2-オクチン-1-オール
(9.46588.75.0 mmol) を無水エーテル
(50 ml) に活かし、無水ビリジン(0.4 ml)
4.9 mmol) を加え、-30°-35℃で三臭化
リン(2.35 ml,25.0 mmol) を満下した後、
同個度で1時間授拌し、さらに塩値で1時間授拌した。反応退合物に飲和食塩水(100 ml)を加え、エーテル(50 ml×4)で抽出した。有機層を合わせて飲和炭液水素ナトリウム水溶液(150 ml),水(150 ml),塊和食塩水(150 ml)
で洗い、無水硬像ナトリウム(408)で乾燥した後、沸縮した。この残盗を蒸留すると、無色油
状物の1-プロモ-2-オクチンが得られた

アルゴン気流下、水素化ナトリウム(60%も オラルオイルデイスパージョン、2.678,66,75 mmol) を無水THP(90M)に低淡し、室盤 でメナルマロン放ジエチル(1 2.3 以 . 7.1.5 2 mmol) を紙水THP(15%)に溶かして加え、 20分間提拌した後、氷冷して、1-プロモー2 - オクテン(9.0118,47.68 mmos) を無 水THF(10 14)に溶かして加えた。反応混合 物を宣爲で30分間推押した後、3規定均衡(35 ・型)を加え、設績し、残盗に水(50型)を加え て、肺酸エチル(40m4×3)で抽出した。有似 **潜を合わせて釣和炭酸水素ナトリウム水溶液** (100%),水(100%), 飽和食塩水(100 が)で洗い、紙水砂段マグネシウム(308)で 乾燥した後機雄すると、18.32769の油状物 が得られた。

次にこの油状物をエタノール(170 W)に浴かし、1規定水便化ナトリウム水浴液(110 W)

(収量 9.1 4 9 3 g. 6 5 %, b.p. 5 3 ~ 5 8 ①/0.3 9 maHij).

との構造は以下のデータより確認した。

IR(放膜法): 2949,2850,2300,2220,1458.

1427.1379.1325.1302.1283.

1210,1150,1105,1085,1015.

978, 904, 859, 775, 720,

700 cm -1

NMR(100MHz, CDC(3,8):0.70-1.07(3H.m);

1.07-1.63(6H.m):

2.02-2.41(2H,m);3.93

(2H, t, J-2.2Hs)

MASS(CI法,m/e): 189(M++1)

#### 参学例 101

2-メテル-4-デシン酸エテル (101)

110 mmol)を加えて、アルゴン気流下、監温で18時間撹拌し、さらに1規定水域化ナトリウム水溶液(20㎡)を加え、40~45℃で4時間15分撹拌した。反応混合物に3規定塩酸(80㎡)を加え、機能し、酢酸エテル(70㎡,50㎡×2)で抑出した。有機層を合わせて水(150㎡×2)。 20和食塩水(150㎡)で乾燥した後、機能すると、13.87939の油状物が得られた。

使いてこの油状物を、アルゴン気流下180 でで1時間加熱した後、エーテル(104)を加え、氷冷下シアゲメタンで処理し、機能すると9.1324 9の油状物が得られた。この油状物を蒸留すると、無色油状物の<math>2-メテル-4-デシン酸エテルが得られた(収量<math>8.63499.81%.b.p.94 -950/0.18mHg)。この時、エテルエステルとメテルエステルの比はGLC(3%0V-17, 1a. カラム温度60 で、往入温度1800) に

# 特開昭62-265279 (117)

よると15:1であつた。

この構造は以下のデータにより確認した(NMB.

MASS はエチルエステルのみ記載)。

IR (液隔法): 2925,2870,1735,1458,1374,

1350,1305,1250,1228,1173,

1110,1050,1024, 858 cm -1

NMR(100MHz, CDC(1,8): 0.71-1.02(3H,m):1.02

-1.71(6H.m);1.23(3H.

d, J-6.38H2);1.26(3H.

t, J-7.03Hz);1.86-2.79

(5H.m);4.14(2H,q,J-.

7.03Hz)

MASS(EI法, m/e): 210 (M)

### 参考例 102

2 、2 -ジメナル - 4 - デシン酸エナル(102)

無色油状物の2.2-ジメテル-4-デシン酸エ ナルが得られた(収量7.98399.88%。 b.p. 80~84℃/0.12 m H2)。

との構造は以下のデータより確認した(NMR, MASSはエチルエステル)。

IR (液凝法): 2951,2925,2853,1725,1462,

1383,1362,1319,1300,1258,

1199,1130,1026, 975, 906,

860, 768, 740 cm -1

NMR(100MHz,CDC(3,8): 0.73-1.01(3H,m);1.05

-1.73(6H,m);1.24(6H.

m):1.24(3H.t.J-7.03

Hz);1.93-2.24(2H,m);

2.38(2H, t, J-2, 2Hz);

4.14(2H,q.J-7.03Hz)

MASS(EI法.m/e): 224(M+)

アルゴン気流下、ミロフラスコに無水THP (70以)を加え、ワイソプロピルアミン(6.4 nd, 45.6 mmol) を加え、-20°で1.67規 定のロープテルリナウムへキサン溶液(213 紀。 4 5.6 mmol) を加え、20分間提择した。つい で、2-メナル-4-デシン設エテル(8.5121 9,38.0 mmol) を無水THF(10ml)に溶 かして加え、さらに HMPA (7.93 ml. 45.6 mmol) を加えて、重温で30分間投押した後、 再ぴー20℃に冷却し、ョウ化メナル (23714) 3 8.0 mmos) を加えて10分間投搾した。反応 混合物に6 規定塩酸(12㎡)を加え、さらに水 (50 ml)を加え、酢酸エチル(50 ml×3)で 抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水果ナトリ ウム水溶液(150ml)。水(150ml)。飽和 食塩水(150 配)で洗い、無水破酸マグネシウ ム(508)で乾燥した後頃縮すると、9.2804 8の抽状物が得られた。この抽状物を蒸留すると

# 参考例 103

3 、3 - ジメテル・2 - オキソ・5 - ウンデシ ニルホスホン酸ジメテル (103)

アルゴン気流下、 三〇フラスコに無水THF (280 Mb)。メテルホスホン段ジメテル(8.24 Mb, 76.12 mmos) を加え、 一78℃で1.71 規定のロープテルリテクムへキサン形液(40.8 mb, 69.92 mmos) を加え、 20分間提押した。ついで、2,2~ジメテルー4ーデシン酸エテル(7.24688,30.4 mmos) を無水THP (10 mb)に溶かして加え、30分間提押した後、酢酸(2,2 mb)を加え、鉄箱し、鉄流に水(40 mb)を加えて、酢酸エテル(40 mb×3)で抽出した。有機固を合わせて飲和食塩水(100 mb×

特開昭62-265279 (118)

2)で洗い、無水鉄酸マグネシウム(40g)で 乾燥した镁似船すると、9.8282gの油状物が 得られた。この油状物を蒸留すると、無色油状物 の3.3-ジメチル-2-オキソ-5-ウンデシコルホスホン使ジメテルが得られた(収量7.0663 g, 7.5%, b.p. 1.53%/0.18  $mH_g$ )。 この構造は以下のデータより確認した。

IR(液族法): 3450,2949,2920,2850,1701,
1460,1380,1362,1250,1180,

1028, 870, 860, 804, 722 cm<sup>-1</sup>

NMR(100MHz, CDC(3,8): 0.70-1.01(3H,m);1.,01

-1.65(6H.m):1.23(6H.s):1.90-2.26(2H.m):

2.36(2H, t, J-2.2Hz);

3.23(2H,d,J-21.33Hm)

:3.80(6H,4,J=11.OH2)

MASS(EI 法.m/e): 302(M+)

(551mg, 287 mmol) を加え、宝温で 2時 間焼拌した。

次にアルゴン芬出気下で、水累化ナトリウム ( 6 0 5 - ミネラルオイルデイスパージョン。 135号, 3.38 mmoi) を無水THP(8ml)に 懸滑させて、との中に2-オキソーへプチルホス ホン酸ジメナル(791号。3.5 6 mmol)を5 型の無水THP に帯かした耐液を加え、電温で 3 0 分間批拌した。 この反応協合核化上記で合成 したアルデヒドの唇紋を 0 でで加え、宝温にもど してから30分間提拌した。得られた反応母液に 節頭を加えて中和し、後難した。残骸に節蹬エチ ルを加えて確当し、確放を水、成和食塩水で洗い、 無水似娘マグネシウムで乾燥した。後報後、残渣 をシリカゲルのショートカラムに適して固形物を 収り絞ぎ、次化カラムクロマトグラフィー(メル ク社ローパーカラム、酢酸エテル/シタロヘキサ ン=1/3)で精製すると油状の15-オキソー

### 参考例104

15-オキソー3,5,6,7-ナトラノルー 4-オキサー4,8-インターホーフエエレン PGI<sub>2</sub>メナルエステル,11-アセタート(104)

104

2 α-アセトキシ-1 β-ヒドロキシメナルー3 a βH, 8 b βH-2, 3, 3 a, 8 b-アトラヒドロ~1 H-5-シタロペンタ(b)ペンソフラニルオキシ酢酸メナル(600 W, 1.78 mmol)を無水下HP(10 st) に密かし、アルコン下でこの溶核に無水 DMSO(1.26 st, 17.8 mmol)、無水ピリジン(0.07 st, 0.89 mmol)、トリフルオロ酢酸(0.06 st, 0.80 mmol)か上び D.O.O.

2,5,6,7-テトラノル-4-オキサー4, B-インターm-フエニレンPGI。メテルエステ ル,11-アセタート(503m,1.17mmol) が65.6%の収率で待られた。との構造は以下の データにより程磁した。

IR(按模法): 3020,2950,2920,2850, 1750,1710,1680,1620, 1600,1480,1460,1430, 1370,1310,1270,1210, 1190,1110,1070,1030, 980,850,750,710,670

NMR(90MHz,ODO&s,&): 0.8-1.0(3H,m);
1.1~1.8(6H,m); 1.81(3H,s);
2.0-3.1(5H,m); 3.6-3.9(1H,
m); 3.78(3H,s); 4.72(2H,s);
5.01(1H,q,J=5.9Hz); 5.15~
5.5(1H,m); 6.17(1H,d,J=

### 特開昭 62-265279 (119)

15.8Hz);6.6-6.9(4H,m)

MASS(EI法、m/e):430(M\*)

### **公均列105**

15-オキソー20 s - ホモー2,5,6,7
- テトラノルー4-オキサー4,8-インターm
- フエニレンPGIs メテルエステル,11-ペンプアート(105)

2α-ペンソイルオキシ-1β-ヒドロキシメ チル-3aβH,8bβH-2,3,3a,8b-テトラ ヒドロ-1H-5-シクロペンタ(b)ペンソフラ コルオキシ酢酸メナル(1.80g,4.52mmol) を無水THP(25㎡)に溶かし、アルゴン下でこ

■1/8) に通し、次にメルク社ローパーカラム
(シリカゲル、酢酸エテル/シクロへキサン=1/4.5) で精製すると、抽状の15-オキソー20

1-ホモー2,5,6,7-テトラノルー4ーオ

キサー4,8-インターm-フエニレンPGIsメ

ナルエステル、11-ペンプアート(1959,
3.85 mmol) が85.3 動の収率で得られた。と
の構造は以下のデータにより確認した。

IR(权鎮法): 3020,2950,2920,2860, 1760,1720,1670,1620, 1600,1480,1460,1430, 1370,1310,1270,1210, 1190,1110,1070,1020, 980,850,750,710,670cm

NMR (400MHz, ODO $\delta_z$ ,  $\delta$ ): 0.88(3H, t, J=
6.8Hz); 1.2-1.4(6H, m); 1.55
-1.7(2H, m); 2.4-2.45(1H, m);
2.57(2H, t, J=7.5Hz); 2.66

の溶液に無水DMSO(3.2 ml, 4 5 mm o 1)、無水 ピリジン(0.1 1 ml, 1.4 0 mm o 1)、トリフル オロ酢酸(0.0 9 8 ml, 1.2 7 mm o 1) かよび D.C.C. (1.4 0 g, 6.7 8 mm o 1)を加え、 窓區で3時間撹拌した。

次にアルゴン雰囲気下で、水気化ナトリウム (609ミネラルオイルデイスパージョン, 262時, 6.55 mmol)を無水THF(10㎡) に懸荷させて、この中に2ーオキソオクテルホスホン酸ジメテル(1.60g, 6.78 mmol)を 10㎡の無水THPに溶かした溶液を加え、室温で30分間提拌した。この反応患合液に上記で合成したアルデヒドの溶液を0℃で加え、0℃で30分間提拌した。待られた反応溶液に酢酸を加えて中和し、濃縮した。 機能に酢酸エテルを加えて酸過し、雌液を水、飽和大塩水で洗い、無水低酸マグネシウムで乾燥した。 機能後、シリカゲルのショートカラム(酢酸エテル/シクロヘキサン

(1H, ddd, J=86, 151Hz);

3.20(1H, ddd, J=3.9, 4.4, 8.3
Hz); 3.75(3H,s); 3.88(1H,
dd, J=4.4, 9.0Hz); 4.64(1H,
d, J=16.4Hz); 4.68(1H, d, J=
16.4Hz); 5.35(1H, dt, J=
3.9, 5.6Hz); 5.45(1H, ddd, J=2.9, 6.6, 9.0Hz); 6.26(1H,
dd, J=1.0, 16.1Hz); 6.7-6.9
(3H,m); 6.81(1H, dd, J=8.3,
16.1Hz); 7.31(2H, t, J=7.8
Hz); 7.49(1H, tt, J=1.5,
7.8Hz); 7.57(2H, dt, J=1.5,

MASS(EI 法, m/e):506(M+)

#### 参考例106

16-メチル-15-オキソー2,5,6,7, 18,19,20-ヘブタノル-4-オキサー4,

特開昭 62-265279 (120)

8 - インターm-フエユレン PGI: メチルエステル、1 1 - ペンプアート (106)

106

2 α ーペンプイルオキシー 1 β ーヒドロキシメナルー 3 ε βH , 8 b βH – 2, 3 , 3 ε , 8 b – アトラヒドロー 1 H – 5 – シクロペンタ [b]ペンソフラニルオキシ酢酸メナル (1.8 8 β , 4.7 2 mmol)を 無水THP (2 5 ml) に耐かし、アルゴン下でこの 啓放に無水 D M 8 O (3.3 5 ml, 4 7 mmol)、 無水ピリジン (0.1 2 ml, 1.4 6 mmol)、トリフルオロ酢酸 (0.1 0 ml, 1.3 2 mmol)、 シよび

チル-15-オキソ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インターm-フエユレンPGI,メチルエステル,11-ペンプアート(1.929,4.14 mmol)が87.7 サの収率で待られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(核膜法): 2980,2880,1760,1720,
1670,1630,1600,1490,
1470,1380,1320,1280,
1220,1200,1120,1070,
1060,1020,980,940,
850,760,720,670cm<sup>-1</sup>

6.8 H z ); 2.2 - 3.0 (3 H, m); 3.0 5 - 3.3 5 (1 H, m); 3.7 4 (3 H, s); 3.8 8 (1 H, dd, J=4.3, 8.6 H z); 4.6 5 (2 H, s); 5.2 -5.6 (2 H, m); 6.3 3 (1 H, dd, J D.O.O. (1.469, 6.78 mm ol) を加え、 **富風で3時間接**拌した。

次にアルゴン芽囲気下で、水素化ナトリウム (80mミネラルオイルデイスパージョン:274 39 . 6.8 4 mmel) を無水でHP(10s4)に感傷 させて、この中にるーメチル・2-オキソプチル ホスホン酸 ジメナル ( 1.389 , 7.0 8 mmol) を10mgの無水THP に潜かした潜液を加え、室 盛で30分間提择した。この皮応必合放化上配で 合成したアルデヒドの海波を0℃で加え、煮温で 3 0 分間攪拌した。得られた反応再放に酢酸を加 えて中和し、後編した。幾強に酢酸エテルを加え て建造し、建放を水、怠和食塩水で洗い、無水碗 酸マグネシウムで乾燥した。濃粒袋、浅液をシリ カゲルのショートカラム(仰望エテル/シクロへ キサン=1/8)に通し、次に、メルク社ローパ ーカラム(シリカゲル、酢酸エチルノシクロヘキ サン=1/45)で精製すると、油状の16-メ

=1.0,15.7Hx);6.7-7.05(4H,m);7.2-7.7(5H,m)

MASS(BI法、m/e):464(M\*)

### 参考例107

16,16-ジメナル-15-オキソ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インターm-フエユレンPGI,メチルエステル,11-アセタート(107)

107

アルゴン雰囲気下で2g-アセトキシ~1β-ヒ『ロキシメナルー 3aβH, 8bβH-2,3,3a,

特開昭62-265279 (121)

8b-テトラヒドロ-1H- 5-シクロペンタ(b) ペンプフラニルオキン酢酸メデルエステル (1.5g, 4.46mmol)を無水THF(9ml)に溶かし、 後拝しながらビリジン (0.108ml, 1.34mmol) とトリフルオロ酢酸 (0.101ml, 1.31mmol) を加え、さらに DMSO (3.11ml, 43.8mmol) 及ひ D.O.O (1.22g, 5.91mmol)を加え、 玄礁 で 2.5 時間透評した。

次化アルゴン雰囲気下で、水塩化ナトリウム (605-ミネラルオイルデイスパージョン; 268時,669mmol)を無水THF(8ml)に 懸備し、無水THF(5ml)に形かした3,3-ジメナル-2-オキソープテルホスホン酸ジメテル (1.39分,669mmol)を氷冷下で減下し、 室盛で30分間提择した。 この皮応剤液に上紀で 合成したアルデヒドエステルの反応協合液を、氷冷下で加え、そのまま30分間提择した。 この反 応混合物に酢酸を加えて中和し、線過後、機能し

NMR(400MHz, ODO£z, 3): 1.18(9H, a); 1.8

(3H, s); 2.1~2.8(1H, m);

2.6~2.7(1H, m); 2.9~3.1(1H,

m); 3.69(1H, dd, J=6.1, 8.6

Hz); 3.79(3H, s); 4.72(1H,

d, J=16.4Hz); 4.73(1H, d, J

=16.1Hz); 5.0(1H, q, J=6.02

Hz); 5.2~5.4(1H, m); 6.60

(1H, d, J=15.6Hz); 6.7~6.9

(4H, m)

MASS(BI法,m/e):416(M+)

# 参考例108

16,18-ジメテル-15-オキソ-2,5,6,7,19,20-ヘキサノル-4-オキサー4,8-インターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>メテルエステル,11-アセタート(108)

た。機解残後に、水(20 ml)を加え、酢酸エチル(50 ml×2回)で抽出し、酢酸エチル層を水(20 ml×1回)及び飽和食塩水(20 ml×1回)で洗い、無水磁酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。酸糖残産をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル60 g:酢酸エチル/シクロヘキサン, 1/6)で分類精製すると、16,16-ジメチル-15ーオキソ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4ーオキサ-4,8-インターm-フエニレンPGIaメチルエステル,11-アセタートが待られた(収置1.68g,404mmol,収率90.55)。この構造は、以下のデータにより確認した。

IR(液族法): 2960,1755,1735,1685, 1620,1480,1460,1435, 1370,1320,1290,1240, 1190,1110,1070,1000, 940,845,750,730cm<sup>-1</sup>

アルゴンダ田気下で、2 αーナセトキシー1 βーヒドロキンメナルー3 a βH, 8 b βH-2, 3, 3 a, 8 b ーナトラヒドロー1 H - 5 - シクロペンタ(b) ペンソフラニルオキン酢酸メナルエステル(1.5 g, 4.46 mmol)を 解水 THP(9 ml) に沿かし、 独拝しながら、ピリジン(0.108 ml, 1.34 mmol) とトリフルオロ酢酸(0.101 ml, 1.31 mmol)を加え、さらに DMSO(3.11 ml, 43.8 mmol)及び D.O.O (1.22 g, 5.91 mmol)を加え、 密區で 2.5 時間 模様した。

# 特開昭62-265279 (122)

次化、アルゴン雰囲気下で、水流化ナトリウム (609-ミネタルオイルデイスページョン: 2.68 mg, 6.69 mmol) を無水THP(8ml) に 危機し、無水でHP(5ml)に耐かしたる,3-ジ メナルー2-☆キソー ペンチルホスホン波 ジメチ ル (1.498、 6.69 mmol) を氷冷下で旗下し、 宝盛で30分間批拌した。との反応裕波に、上記 て合成したアルデヒドエステルの反応協合設を氷 冷下で加え、重風で3.0分間提押した。との反応 偶合物に酢酸を加えて中和し、健遜した。健康を 歯帽し、水(20ab)を加え、酢酸エチル(50 ■×2回)で抽出し、酢酸エテル階を水(20ml ×1回)かよび意和食塩水(20㎡×1回)で洗 い、緑水保護ナトリウムで乾燥後、濃縮した。漁 韓鉄道をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 508: 昨日エチル/シクロヘキサン、1/4) に かけて創生成物と透剤のワーズワース試薬を分離 し、さらに、メルタ社のローパーカラム(シリカ

> (1H,m); 2.97 (1H,q,J=6.8 Hz); 3.69 (1H,dd,J=6.5, 8.5Hz); 3.79 (5H,z); 4.72 (1H,d,J=16.1Hz); 4.74 (1 H,d,J=16.1Hz); 4.9~5.1 (1 H,m); 3.2~8.4 (1H,m); 6.58 (1H,d,J=14.7Hz); 6.7~6.9 (4M,m)

MASS(EI 法、m/o):430(M+)

#### 23岁例109

16,16-ジメテル-15-オキソ-2,5,6,7,20-ペンタノル-4-オキサ-4,8 -インターm-フエニレン  $PGI_1$  メテルエステル,11~アセタート(109)

(以上介白)

がル: 酢酸エテル/シクロヘキサン、1/41で分離精製すると、16、16-ジメテル-15-オキソ-2、5、6、7、19、20-ヘキサノル-4-オキサー4、8-インターm-フエニレンPGI2メテルエステル、11-丁セタートが得られた(収量1328、307mmol,収率68.8

5)。この構造は以下のデータにより確認した。
IR(液族法): 2950、2880、1740、1690、1620、1595、1480、1460、1460、1460、1375、1320、1290、1240、1190、1110、1070、1080、1000、985、945、

915,890,870,845,800, 788,730cm<sup>-1</sup> NMR(400MHz,CDO8;,8): 0.8(3H,t,J=

7.6Hz); 1.13(6H, a); 1.50
(2H, q, J=7.6Hz); 1.81(3H,
a); 21~23(1H, m); 2.6~2.7

109

アルゴン気流下、 2α-アセトキシ-1β-ヒドロキシメナル-3aβH, 8bβH-2,3,3a,8b-ナトラヒドロ-1H-8-シクロペンタ()ペンソフラユルオキン酢酸メナルエステル(18β,446mmol)を無水でHP(10ml)に形かし、無水ピリジン(0.11ml,134mmol)、トリフルオロ酢酸(0.10ml,134mmol)、無水DMSO(3ml)を加え、さらにD.O.O(1.38β,6.69mmol)を加えて塩塩で2時間提择した。

# 特開昭62-265279 (123)

次に別の反応容器で水業化ナトリウム(60%) ミネラルオイルデイスパージョン; 0.278, 6.69 mmol) を10 xtの無水THFに無償し、3, 3~ジメチルー2-オキソーヘキシルホスホン酸 ジメナル ( 1.5 8 g , 6.6 9 mmol) を 5 転の紙 水THF に俗かして加え、アルゴン気流下水冷下 にて30分間投弾した。この反応進合物化前配で 合成したアルデヒドエステルの反応混合物の上位 みを注射器で取り氷冷下にて加えた。残渣を無水 THF (5××3)で洗い、その上登み液も加え て反応混合物を窒盛で10分間攪拌した。反応核 を酢酸にて中和した後、THPを冒去した。析出 した沈安を確別した後能設エテル(40 m×3) で抽出し、有機層を合わせて水(50㎡)、飽和 食塩水 ( 5 0 ml ) で洗い、無水硫酸ナトリウムで 乾燥した後機能した。得られた油状物をカラムク ロマトグラフィー(シリカゲル:酢酸エチル/シ クロヘキサン=1/9) 化よつて精設すると、無色

ddd, J=6.5, 7.1, 14.6Hz);
2.97(1H, q, J=6.5Hz); 3.68
(1H, dd, J=6.5, 8.7Hz); 3.79
(3H, s); 4.72(1H, d, J=17.0
Hz); 4.76(1H, d, J=17.0Hz);
4.99(1H, q, J=6.5Hz); 5.33
(1H, ddd, J=3.5, 7.1, 8.7Hz);
6.58(1H, dd, J=15.1, 1.0Hz);

MASS(BI 法、m/e);444(M+)

# 色秀例.1.1\_0

16,16-ジメナル-15-オキソ-2,6,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-イン ターm-フエニレン-PGI,メナルエステル,11 - アセタート(110)

6.72~6.84 (4H,m)

油状物の16,16-ジメテル-15-オキソー
2,5,6,7,20-ペンタノル-4-オキサ
-4,8-インターm-フエニレンPGI:メテル
エステル,11-アセタート(1.779,3.99
mmol)が89.4分の収率で得られた。この構造
は以下のデータにより強縮した。

IR(放廣法): 3020,2950,2930,2870,
1750,1730,1680,1620,
1590,1480,1460,1480,
1370,1290,1230,1190,
1160,1110,1090,1050,
990,980,940,860,840,

NMR(400MHz, ODO2, ,8); 0.90(3H, t, J=
7.3Hz); 1.13(6H, s); 1.19
(2H, m); 1.51(2H, m); 1.82
(3H, s); 2.20(1H, ddd, J=
3.5, 6.5, 14, 6Hz); 2.67(1H,

2α-アセトサシー1 β-ヒドロキシメチルー
3πβH,8bβH-2,3,3,4,8b-テトラヒ
ドロ-1 H-5-シクロペンタ(b)ペンソフランルオ
キン酢酸メチル(600両,1.78mmol)を無
水THF(10៧)に附かし、アルゴン下でこの砂
液に無水 DMSO(1.28៧,17.8mmol)、紙
水ピリジン(0.07៧,0.89mmol)、トリフ
ルオロ酢酸(0.06៧,0.80mmol)なよび
D.0.0.(551脚,2.67mmol)を加え、温
温で2時間浸拌した。

特開昭 62-265279 (124)

次化アルゴン雰囲気下で水業化ナトリウム(60 まえネラルオイルデイスパージョン;138秒。 3.3 B mmol) を無水THP (5ml)に懸得させて、 との中に、3.3-ジメチル-2-オキソーヘブ チルホスホン級ジメチル(891号 , 3.5 6 mmol) を5mlの無水THPに海かした路底を加え、塩低 で30分間没拝した。との反応は合放化、上記で 合成したアルデヒドの唇液を0℃で加え、量盛に もどしてから、30分間撹拌した。符られた反応 **耐板に酢酸を加えて中和し、歯補した。供後に酢** 位エテルを加えて雄遊し、雄衣を水、飽和食塩水 で洗い、痛水保暖マグネシウムで乾燥した。黄紺 後、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲ ル;酢酸エチル/シクロヘキサン=1/1)で分 推得級すると位状の16 。16年 タメテルー15 - オキソー2,5,6,7-ナトラノルー4-オ キサー4,8-インターm-フエニレン PGIsメ ナルエステル,11-アセメート(764叫,

6.55(1H,d,J=15Hz);6.76
(3H,a);6.85(1H,dd,J=7,
15Hz)

MASS(BI 法、m/e):458(M+)

# 参考例111

16,16-ジメテル-16-オ中ソ-20 a -ホモ-2,5,6,7-テトラノル-4-オ中 サー4,8-インターm-フエエレンPGIaメテ ルエステル,11-アセタート(111)

アルゴン気流下、2α-アセトキシ-1β-ヒ

L67mmol)が935分の収率で得られた。との構造は以下のデータにより確認した。

IR(液填法): 2950,2920,2850,1780,
1730,1680,1610,1590,
1480,1460,1430,1370,
1290,1230,1190,1100,
1050,990,940,840,750,

NMR(90MHz,CDO\$z,6); 0.89{3H,1,J=
6.0Hz); 1.13(6H,s); 1.01.7(6H,m); 1.81(3H,s);
2.20(1H,ddd,J=5,7,15
Hz); 2.68(1H,ddd,J=6,7,
15Hz); 2.97(1H,q,J=7Hz);
3.68(1H,dd,J=7,9Hz);
3.79{2H,s}; 4.73(2H,s);
5.01(1H,q,J=7Hz); 5.33
(1H,ddd,J=5,6,9Hz);

Pロキシメナル- 3aβH , 8bβH - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロー 1 H - 5 - シクロペンタ(b) ペンプフラニルオキシ酢酸メチルエステル(1.2387 タ, 3.6 g mmol) を無水THF(10ml) に溶か し、 馬水ビリジン ( 0.3 ml , 3.6 9 mmol) 、 無 水DM80(5㎡)、トリフルオロ酢酸( 0.1 4 ㎡。 185 mmol) を加え、さらにDOO(11:4.1%, 6.53mmol)を加えて宣成で1時間30分批件した。 反応 組合物に炭酸カルシウム (1.208,11.99 mmol)を加え、20分間撹拌して放送してかく。 次に、水井化ナトリウム(60%ミネラルオイ ルデイスパージョン; 2 2 1.4 型 , 5.5 3 mmol) を20×の無水THPに延済し、3,3~ジメチ ルー 2 - オキソーオクテルホスホン酸 ジメテル (1.46g, 5.53 mmol) な5 wの紙水THP に潜かして加え、アルゴン気流下室温で 3 0 分削 提择した。 この反応退合物化、上記で作製したア

ルプヒドエステルの反応退合物の上世み液を氷冷

特開昭 62-265279 (125)

下注射器で収つて加えた。 均液を無水THF(10 叫, 5 ××2) で洗い、皮にその上度み取も加え て、反応出合物を室盛で10分間境拝した後、歳 和塩化アンモニウム水路液(50m)を加えて、 酢酸エチル(40 ml×3)で抽出した。有機層を 合わせて、水(100ml)、 恵和食塩水(100 料)で洗い、無水磁散ナトリウム(408)で応 **嫌した後機縮した。この残液をカラムクロマトグ** ラフイー(シリカゲル;酢酸エチル/シクロヘキ サンロ1/8.) によつて精製すると、無色油状物 の16,16-ジメチル-15-オキソー20 a ーホモー2.5,5,1ーテトラノルー4ーオキ サーイ,8-インターm-フエニレン PGI, メチ ルエステル , 1 1 - アセタート ( 1.6 6 5 9 8 , 3.5 3 mmol) が9 6 5 の収率で得られた。この 構造は以下のデータにより確認した。

IR(萩族法): 2952,2935,2860,1759,
1739,1686,1621,1482,

112

1461,1420,1374,1295,
1240,1192,1112,1053,
1000,980,943,845,738,
700cm<sup>-1</sup>

NMR (100MHz, ODO \$\begin{align\*} \( \phi \) \( \); \( \) \( \); \( \) \( \) \( \); \( \) \( \) \( \); \( \) \( \) \( \); \( \) \( \) \( \); \( \) \( \) \( \); \( \) \( \) \( \); \( \) \( \) \( \); \( \) \( \) \( \); \( \) \( \) \( \); \( \) \( \) \( \); \( \) \( \) \( \); \( \) \( \) \( \); \( \) \( \) \( \); \( \) \( \) \( \); \( \) \( \) \( \); \( \) \( \) \( \); \( \) \( \) \( \); \( \) \( \) \( \) \( \); \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \); \( \) \

MASS(BI法,m/e):472(M+)

#### 参考例112

1 6 , 1 6 - ジメテルー 1 5 - オキソー 2 0 a , 2 0 b - ジホモー 2 , 5 , 6 , 7 - テトラノルー 4 - オキサー 4 , 8 - インターローフエニレン PGI<sub>1</sub> メテルエステル , 1 1 - アセタート (112)

次にアルゴン雰囲気下で水素化ナトリウム(80 ダミネラルオイルデイスパージョン:286㎏。 7.15 mmo1) を無水THP(8m) に懸傷し、無 水THP(5×1)に溶かしたる。3-ジメチル-2 オキソーノナニルホスホン酸 タメチル ( 1.9 8 タ , 7.1 4 mmol) を氷冷下で商下し、宜盛で 3 0 分間機拌した。との反応溶液に、上記で合成 したアルデヒドエステルを氷冷下で加え、そのま ま30分間批拌した。との反応混合物に酢酸を加 えて中和し、雄凶後、雄液を通縮した。強縮残産 に水(20㎡)を加え、酢酸エナル(50㎡×2 回)で抽出し、酢酸エテル層を水(20××1個) 及び飽和食塩水(20g×1回)で洗い、無水锅 設ナトリウムで乾燥後機制した。機能残渣をカラ ムクロマトグラフィー(シリカゲル608:酢酸 エテル/シクロヘキサン , 1/4) で、分離構製す ると、無色透明な曲状の16,16-ジメチルー 15-オキソー20a,20b-ジホモー2,5,

# 特開昭 62-265279 (126)

6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-イン メーm-フエニレンPGI<sub>1</sub>メテルエステル,11 -アセメートが得られた(収量1.88g,3.46 mmol,収率77.55]。との構造は以下のデー メビより確認した。

IR(被填法): 2930,2860,1755,1730,
1680,1620,1590,1480,
1485,1430,1370,1290,
1230,1190,1110,1090,
1060,990.940,880,840,

NMR(400MHz, ODO\$3, 8): 0.8~0.9(2H, m);
1.13(6H, a); 1.0~1.4(8H, m);
1.5~1.6(2H, m); 1.81(3H, a);
21~23(1H, m); 2.6~2.7(1H,
m); 2.97(1H, q, J~7.9Hz);
3.6~3.7(1H, m); 3.79(3H, a);

4.78 (1H, d, J=16.1Hs); 4.74

(1H, d, J=161Hz); 4.99(1H, q, J=6.0Hz); 5.3~6.4(1H,m); 6.58(1H, d, J=16.1Hz); 6.7~ 6.5(3H,m); 6.82(1H, dd, J= 7.9.15.1Hz)

MA88(BI法,m/e):486(M+)

(以下命由)

# **参考例118**

16.16-ジメチル-18-オキソ-20 a..

20 b.20 c-トリホモ-2.5.8.7-テートラノル-4-オキサー4.8-インターm-ア
エニレンPGI2 メテルエステル、11-アセタート(113)

113

アルゴン気流下、2αーアセトキシー1βービ ドロキシメナルー3aβH、8bβH-2、3、3 a、 8 b - ナトラヒドロー1H-3-シクロペンタ [b]ペンソフラニルオキシ酢酸メナルエヌナル (1.20 g、3.57 mmol)を無水THF(10 #4) に溶かし、無水 DMSO (5 #4、7 0.8 mmol)、 無水ビリジン (0.3 #4、3.7 1 mmol)、無水トリ フルオロ酢酸 (0.1 4 #4、1.7 9 mmol) および DCC (1.1 0 g、5.3 6 mmol) か 0 でで加え て、 宮西で 1 時間 2 0 分後押した。

次に水素化ナトリウム(60%ミネラルオイルデイスパージョン;0.24g、6.00mmol)を無水下HF(5 xii)に懸濁させ、3、3ージメナルー2ーオキソデシルホスホン配ジメナル(1.7 8g、6.09mmol)を無水下HF(6 xii)に溶かし、アルゴン気流下0℃で加え、室温で40分間浄拌した。上記で作製したアルデヒドエステルの反応混合物を注射器でとり、加えた。更に残疾を無水下HF(5 xii)で3回洗浄して加え室四で1時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液10xiiが加え、酢酸エナル(50xii)で油出し、ついで酢酸エナルイ

特開昭62-265279 (127)

無水配散ナトリウムで乾燥後、添縮した。その残 盗からカラムクロマトグラフィー(シリカゲル: 酢酸エチルノシクロヘキサンー1/2)を用いて 四生成物を飲去した。この油状物をカラムクロマ トグラフィー(シリカゲル:酢酸エチルノシクロ ヘキサンー1/5)で分類精製すると、純粋な 16.18-ジメチルー15-オキソー208. 20b.20cートリホモー2.5.6.7ーナ トラノルー4ーオキサー4.8-インター加ーフ エニレンPGI2メチルエステル、11-アセター ト(1.64818、3.29mmol)が92.2%の収 都で得られた。この構造は以下のデータにより確 認した。

1 R ( 被膜法 ); 2 9 2 0 . 2 8 4 5 . 1 7 3 4 .

1 6 8 2 . 1 6 1 5 . 1 4 7 7 .

1 4 5 4 . 1 3 6 4 . 1 2 9 1 .

1 2 3 1 . 1 1 8 8 . 1 1 1 0 .

アルゴン気流下、2 α-Tセトキシ-1 β-ヒドロキンメテル-3 a β H 、 8 b β H - 2 、 3 、 3 a 、 8 b - ナトラヒドロー1 H - 5 - シクロベンタ (b) ペンソフラニルオキン酢酸メチルエステル (1.2 8 1 0 g 、 3.8 1 mmol) を無水THF (1 0 mb) に落かし、無水ビリジン (0.3 1 mb、 3.8 9 mmol)、無水 DMSO (5 mb)、トリフルオロ酢酸 (0.1 5 mb、1.9 1 mmol) を加え、 さらにD.C.C. (1.1 8 g 、 5.7 2 mmol) を加えて 包辺で1 時間振粋した。反応複合物に炭酸カルシウム (1.2 4 g 、 1 2.4 mmol) を加え、 2 0 分

8 4 4 . 7 6 2 . 7 2 6 cm<sup>-1</sup>

NMR(100MH s . CDCl<sub>3</sub> . 8) : 0.7 0 ~ 1.6 8

( 2 1 H . m ) : 1.8 1 ( 3 H .

s ) : 2.0 8 ~ 2.3 5 ( 1 H .

m ) : 2.4 9 ~ 3.1 0 ( 2 H .

m ) : 3.5 8 ~ 3.7 2 ( 1 H .

m ) 3.7 9 ( 3 H . s ) : 4.7 3

( 2 H . s ) : 4.8 5 ~ 5.1 2

( 1 H . m ) : 5.1 8 ~ 5.4 5

( 1 H . m ) : 6.4 2 ~ 8.9 9

MASS(EI法、m/e):500(M<sup>+</sup>)

(5 H.m)

## 参考例114

1 6 . 1 6 . 1 7 - トリメナル- 1 5 - オキソ
- 2 . 5 . 6 . 7 . 1 9 . 2 0 - ヘキサノル4 - オキサー 4 . 8 - インターm-フエニレン
PGI<sub>2</sub> メナルエスナル . 1 1 - アセタート
(114)

## 間提押して放置しておく。

次に水霖化ナトリウム(60%ミネラルオイル デイスパージョン: 2 2 8.8 mg、 5.7 2 mmol)を 20%の無水でHFに懸撈し、3、3、4ートリ メチルー2~オキソーペンチルホスホン酸ジメチ ル ( 1.1 7 g 、 5.7 2 mmol)を 5 M の無水THF に辞かして加え、アルゴン気流下、**宝**届で30分 間撹拌した。この反応混合物に、上記で作製した アルデヒドエステルの反応流合物の上澄み放を氷 冷下住射器で取り加えた。残渣を無水THF(8) ■× 2.5 × )で洗い、更にその上型み渡も加えて、 反応進合物を国區で10分間撹拌した後、飽和塩 化アンモニウム水溶液(80%)を加えて、酢酸 エテル(50M×3)で抽出した。有機層を合わ せて水(150點)、飽和食塩水(150粒)で 洗い、無水硫酸ナトリウム(408)で乾燥した 後、適縮した。この残渣をカラムクロマトグラフ 1-( クリカゲル:酢酸エチルノシクロヘキサン

特開昭62-265279 (128)

- 1/3)によつて精製すると、無色油状物の 16.16.17-トリメナル-15-オキソー 2,5,6,7,19,20-ヘキサノルー4-オキサー4.8-1ンターm-フエニレンPGI。 メナルエスナル、11-アセタート( 1.6 6 4 2 8 、 3.7 5 mmol)が98%の収率で得られた。この 構造は以下のデータにより決定した。

IR(夜膜法):2953.1758.1734. 1683,1620,1480, 1458,1337,1372. 1291.1238.1189. 1110.1050.1030. 984.944.888.844. 760.728.CET

NMR (100MHz . CDC1 , 8): 0.8 4 ( 6 H , d , J = 4.8 1 Hz ); 1.0 5 ( 6 H . a ) : 1.8 0 (3H, s): 1.80~ 1.10

(4H.m); 3.52~3.82 (1H.m); 3.79(3H. a); 4.7 3 (2 H , a); 4 9 9 ( 1 H , q , J = 8.3 8 H:): 8.20~5.46(1H. m): 6.4 6~ 6.9 8 (5 H. <del>← [] ...</del> m )

MASS(EI法、m/e):444(M+)

# #考例 1 1 5

17,17-014-18-24-2.8. 8、?ーナトラノルーもーオキサーも、8ーィ ンターnーフエエレン $PGI_2$ メテルエステル、 11-ペングアート(11.8)

2 ローペンソイルオキシー1月ーと ドロキシメ ナルー 3 m 月 H . 8 b 月 H ー 2 . 3 . 3 m . 8 b ーナ トラヒドロー1 Hー5ーシクロペンタ(b)ペン ゾフラニルオキシ酢酸メナル(1.85g、4.65 mmol)を無水でHF(25g)に啓かし、アル ゴン下でこの啓紋に無水 DMSO ( 8.3 0 m/, 4 6.5 mmol)、無水ビリジン( 0.1 1 6 ml、 1.4 4 mmol )。 センリカゲルのショートカラム(酢酸エナルノシ トリフルオロ酢酸( 0.1 0 ms、 1.3 0 mmol)、 D.C.C. ( 1.4 4 8 、 6.9 8 mmol) が加え、窓道 で2時間撹拌した。

次にアルゴン雰囲気下で水素化ナトリウム(60 %ミネラルオイルディスパージョン、270g、 6.7 4 mmol) **を無水THP(10㎡)に膨**潤さ せて、この中に4.4ージメナルー2ーオキソー ヘプナルホスホン酸ジメナル( 1.7 4g 、 6.8 8 mmol)を5型の無水丁日子に溶かした溶液を加 え、富温で10分間提押した。この反応混合版化、 上記で合成したアルデヒドの辞収を0℃で加え、 監選にもどしてから3 0 分間撹拌した。得られた 反応再復に酢酸を加えて中和し、機箱した。残液 に酢酸エテル(100㎡)を加えて計消し、戸液 を水(30g)、飽和食塩水(30g)で洗い、 無水弧酸マグネシウムで乾燥した。優越後、残液 クロヘキサン=1/8)に通し、次にメルク社ロ ーパーカラム(シリカゲル:酢酸エナルノシクロ ヘキサンー1 / 4.5 )で棺裂すると、油状の17 . 1 7 ージメナルー1 5 ーオキソー2 、5 、6 、7

# 特開昭62-265279 (129)

ーナトタノルー 4 - オキサー4 . 8 - 1 ンターm ーフエニレンPGI<sub>2</sub> メナルエステル。11 - ペン ソアート ( 2.3 8 g 、 4.5 8 mmol ) が 9 8.4 % の収率で得られた。この構造は以下のデータによ り両移した。

IR(被膜法):2970,2880,1760.
1730,1860,1820.
1550,1490,1460.
1370,1320,1270.
1220,1200,1120.

NMR(400MHz.CDC1<sub>3</sub>.8): 0.8~0.9
(3 H.m): 0.9 7 (6 H.

a): 1.2~1.3 (4 H.m):
2.3 5~2.4 5 (1 H.m):

8 7 0 cm<sup>-1</sup>

980,860,780,720,

2.4 4 ( 2 出 . m ) 2.6 6

MASS(EI法、m/e)520(M+)

# 23年列118

18、18-ジメナル-15-オキソー2、5、6、7-テトラノル-4-オキサー4、8-1 ンターm-フエニレンPGI2メナルエステル、11-ペンソアート(118)

116

アルゴン雰囲気下で、2 ローベンゾイルオキシ - 1 β-ヒドロキシメナル- 3 m βH 、8 b βH - 2、 3 、3 m 、8 b - テトラヒドロー 1 H - 5 - シク ロベンタ(b)ベンゾフラニルオキシ酢酸メチル エステル(1.7 g、4.2 5 mmol)を無水THF

( 1 H . ddd . J - 5.5 . 5.6 . 1 5.1 Hz ) : 3.1 8 (1H, ddd, J-4.2, 4.7 , 8.3 Hz ) : 3.7 5 (3H.s); 3.87(1H. dd . J = 4.7 . 8.9 Hz ) : 4.6 4 ( 1 H . d . J - 1 6.1 H2); 4.87(1H.d.J - 1 6.1 Hz ) ; 5.3 4 ( 1 H . dt.J-4.2.5.5Hz); 5.4 4 ( 1 H . ddd . J -2.9 . 5.5 . 8.9 Hz ) : 6.2 5 (1H.dd.J-1.2, 1 6.9 Hz ); 6.7 ~ 6.9 ( 4 H , m): 7.31(2H.t.J-7.8 Hz ); 7.4 9 (1 H . t . J = 7.8 Hz ); 7.5 6 (2 H. d . J = 7.8 Hz )

(8 ms) 化溶かし、機律しながら、ビリジン(
0.1 0 3 ms, 1.2 7 mmol)とトリフルオロ酢酸
(0.1 ms, 1.2 5 mmol)を加え、さらに DMSO
(2.9 7 ms, 4 1.8 mmol)及び D.C.C (1.1 6
g、5.6 2 mmol)を加え、素温で 2 時間操作し

次に、アルゴン雰囲気下で、水素化ナトリウム(60%ミネラルオイルデイスパーツヨン:261

時、6.8 mmol)を無水下HF(8 ml)に懸倒し、無水下HF(5 ml)に形かした5,5-ツメテル
(1.7%,6.8 mmol)
-2-オキソーへブナルホスホン関ツメテルを水
冷下で摘下し、気温で30分間撹拌した。この反
応移液に氷冷下で、上記で合成したアルデとドエステルの反応混合物に酢酸を加えて中和し、
対した。この反応混合物に酢酸を加えて中和し、
対した。この反応混合物に酢酸を加えて中和し、
対した。か被を強縮し、水(20ml)を加え、酢酸エチル(50ml×2回)で抽出し、酢酸エチル
個を水(20ml×1回)及び飽和食塩水(20ml

×1回)で洗い、無水流酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。濃粒残液なカラムクロマトグラフィー(
シリカゲル50g:酢酸エナルノンクロヘキサン、
1/5)で分離物製すると、18,18-ジメナ
ルー18-オキソー2、5、6、7-ナトラノル
ー 4-オキサー4、8-インター四-フエニレン
PGI2メナルエステル、11-ベンゾアートが得
られた(収量1.96g、3.77mmo1、収率8g
%)。この構造は以下のデータにより確認された。
m.p: 10&9~10&2℃(再結品溶媒、酢酸エナル/n-ヘキサン-2/1)

IR(KBr法): 3480.2960.1770, 1710.1630.1490. 1465.1440.1270. 1320.1295.1275. 1250.1220.1200. 1110.1090.1070.

6.2 7 (1 H . d d . J =

1.2 . 1 5.9 Hz); 6.7 ~

6.9 (4 H . m); 7.3 1

(2 H . t . J = 7.8 Hz);

7.4 ~ 7.7 (3 H . m)

MASS (EI法、m/e):520 (M<sup>+</sup>) 元素分析値

| 計算値(C <sub>31</sub> 円 <sub>36</sub> O <sub>7</sub> として) |         | <b>(</b> ) | 突趴值      |
|---|---------|------------|----------|
| C (%)   | 7 1.5 2 |            | 7 1, 5 4 |
| H (%)   | 6.9 7   |            | 6. 9 7   |

# **参考例117**

 $16-3+\nu-18-x+\nu-2.8.8.7.$  -r+9-4.8-4-y+  $m-7x=\nu\nu p G I_2 + + \nu x x + \nu, 11-x$   $\nu y r-1(117)$ 

特開昭62-265279 (130) 915.905.850.845. 780.750.715.690

LLI

アルゴン雰囲気下で、2 αーペンゾイルオキシー1 月ーヒドロキシメテルー3 a 月日、8 b 月日 - 2。
3、3 a、8 b ーナトラヒドロー1 日ー5 ーシタロペンタ(b)ペンゾフラニルオキシー即数メテルエステル(1.8 g、4.5 2 mmol)を無水丁日下(9 ml)に持かし、提件しながらビリジン(0.1 1 ml、1.3 6 mmol)とトリフルオロ即数(0.1 0 2 ml、1.2 7 mmol)を加え、さらにDM8 O(3.1 5 ml、4 4.3 mmol)及びD.C.C(1.2 3 g、5.9 6 mmol)を加え、盗盗で2.5 時間接換した。

次に、アルゴン雰囲気下で、水素化ナトリウェ ( 6 0 %ーミネラルオイルディスパージョン:

特開昭62-265279 (131)

3 2 5 mg、 & 1 4 mmol) **Y無水THF(9 mb)** に懸濁し、緑水THF( 5 M ) に溶かした 3 ーメ ナルーユー☆やソーヘブナルホスホン酸ジメチル (1.928、8.1 4 mmol)を室温で消下し、 30分間撹拌した。この反応溶液に、氷冷下で、 上記で合成したアルデヒドエステルの反応混合物 を加え、30分間室温で提押した。この反応混合 物に酢酸を抑えて中和し、护通した。护液を連絡 し、水 ( 2 0 x 8 ) を加え、酢酸エチル ( 6 0 x 8 × 3回)で抽出し、ついで酢酸エチル層を水(20 W×1回)および飽和食塩水(20M×1回)で 沈い、無水況酸ナトリウムで乾燥後週趙した。漫 縮銭後をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル :酢酸エナルノンクロヘキサン, 1/5 )にかけ て剛生成物と過剰のワーズワース試薬を分離し、 さらにメルク社ローパーカラム(シリカゲル:酢 取エチルノシクロヘキサン。1/6)で分離精製 すると、16-メナル-15-オキソーは、5.

> 2.8~2.5 (1H,m); 2.6-2.8 (2 H . m); 3.1 ~ 3.2 ( 1 H . m ) : 3.7 5 ( 3 H . m ) ; 3.88 ( 1 H . d d . J = 4.8 . 8.5 H2): 4.84(1H, d. J -1 8.4 Hz); 4.6 8 (1 H. d , J - 1 6.4 Hz ) : 5.3 5 (1H,q,J-4.9Hz): 6.3 4 ( 1 H , d , J = 1 5.6 7.3 1 ( 2 H , t , J = 7.1 Hz); 7.4 8 ( 1 H , t , J = 7.1 Hz): 7.5 7 (2 H , d , J = 7.1 Hz

MASS(EI法, m/e):506(M+) **参考例118** 

(17S)-17-メナル-15-オキソー2,

6,7ーナトラノルーモーオキサーモ、8ーイン メーローフエニレン PGI2 メナルエスナル。11 ーペングアートが得られた(収量1.7 1 g。 3.3 g mmol、収率 7 4.8 % )。この構造は以下のデー メにより視認された。

IR(複談法):2880,2920,2850. 1750,1710,1660. 1620, 1800, 1480. 1450.1370.1310. 1270,1210,1185 1110.1060.1050, 1020.970.845.750. 7 1 0 0 1

NMR(400MHs.CDC11.8): 0.87(8H. t . J - 6.8 Hz) : 1.1 0(3H.d.J-6.8Hz): 1.1~1.4 (5 H . m); 1.6 - 1.7 ( 1 H , m ) :

5,6,7ーナトラノルーイーオキサーイ,8 ーインターm-フエニレンPGI。メテルエステ ル、11-ペングアート(118)

アルゴン気流下、20-ペンソイルオキシー18 Hz): 6.7~7.0(4H,m); -ヒドロキシメナル-3m/H,8b/H-2,3, 3 4 , 8 b - ナトラヒドロー 1 H - 8 - ックロペ ンタ[b]ペンゾフラエルオキシ酢選メナル(3.6 8. 9.0 9 mmol) を無水THF(21 ml) に対か し、無水 DM S O ( 6.7 5 2 x 4 ) 、 無水 ピリ ジン (0.234 M. 289 mmol)、無水トリフルオロ 昨歳(0.218#4, 2.83 mmol)、およびD.C.C (2.9 4 8, 1 4.2 5 mmol) を加え、直温で 3 時

# 特開昭62-265279 (132)

間接押した。

次に水気化ナトリウム(80%ミネラルオイル ディスパーリヨン: 5 7 6 時、13.8 2 mmol)を 無水THF(10型)に懸濁し、氷冷下撹拌して いる中へ4(5)ーメナルーミーオキソーへブナル ホスホン酸ジメチル( 3.2 g。 1 4.4 1 mmol)を 無水THF(10m3)に溶かして加え、室温で 3 0 分間推拌した。この反応混合物を再び氷冷し、 上記で合成したアルデヒドエステルを加え、その まま20分間提拌した。この皮応復合物を酢酸で 中和し、折出した沈毅を护別し、严权を機能した。 得られた油状物をカラムクロマトグラフィー(シ リカゲル:酢酸エテルノシクロヘキサン=1/8) で精製すると17(8)ーメナル-15ーオキソ - 2 、 5 、 8 、 8 - ナトラノルー 4 - オキサー 4 . B - 1 × 8 - m - フエニレンPG I 2 メナル エステル、11-ペンソアート(3.598、7.08 mmol)が17%の収率で得られた。この構造は

7.1 0 ~ 7.7 0 (8 H , m)

MASS(EI法、m/e):507(M<sup>+</sup>) 参考例119

(178)-1?-メナル-15-オキソー
20s-ホモー2,5,6,7-ナトラノルー4
-オキサー4,8-インターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>
メナルエスナル,11-ペンゾアート(119)

3 α ーペンゾイルオウシー1月ーヒドロキシメ ナルー3a月H、8b月Hーま、3、3 a、8 b ー ナトラヒドロー1Hー3ーシクロペンタ〔b〕ペ ンゾフラニルオキシ酢酸メチル(3.20g、8.04 mmol)を無水THF(4.0 x6)Κ谷かし、アルゴ 以下のデータより確認した。

IR (核膜族): 2920, 2870, 1760,
1720, 1880, 1820,
1600, 1488, 1488,
1370, 1315, 1270,
1210, 1070, 1085,
1028, 973, 850,
760, 718cm<sup>-1</sup>

NMR (90MHs, CDCl<sub>2</sub>, 8): 0.90 (6H, m); 1.25 (4H, m); 2.00~3.00 (5H, m); 3.78 (3H, a); 3.85 (1H, m); 4.65 (2H, a); 5.38 (2H, m); 6.25 (1H, dd, J-1.1, 16.0 Hz); 6.75 (2H, a);

ン下で、この啓接に無水DMSO(5.70 m, 80.4 mmol)、無水ビリジン(0.20 m, 2.49 mmol)、トリフルオロ酢酸(0.17 m, 2.25 mmol)、D.C.C.(2.49 g, 12.1 mmol)を加え、量 医で 2 時間接待した。

# 狩開昭62-265279 (133)

で祝い、無水配配マグネンウムで乾燥した。漫館 後、残液をカラムクロマトグラフィー(シリカゲ ル:酢酸エナルノンクロヘキサン=1ノ8~1ノ4) で精製すると、油状の(178)-17-メナルー 15-オキソー208-ホモー2,5、6、7-テトラノルー4-オキサー4、8-1ンターmー フエニレンPGI2メナルエステル,11ーペンソ アート(3.948,7.58mmol)が94.2%の 収率で得られた。この構造は以下のデータにより 限認した。

IR(被版法):3030,2970,2940.

2870,1770,1720,
1670,1620,1490,
1470,1380,1320,
1280,1220,1200,
1120,1080,1060.

d-2α-アセトキシー1月-ヒドロキシメチル-3a月H、8b月H-2、3、3a、8b-テトラヒドロー1H-5-シクロペンタ[b]ペンソフラニルオキシ酢酸メチル(700g, 2.08 mmol)を無水THF(5 x6)に存かし、アルゴン下で、無水DMSO(1.48 x6、20.8 mmol)、無水ビリシン(0.05 x6, 0.62 mmol)、トリフルオロ酢酸(0.05 x6, 0.62 mmol)、D.C.C(644 x9, 3.12 mmol)を加え、富盛で2時間撹拌した。

一方、別のフラスコでアルゴン下、水気化ナト リウム ( 6 0 % ミネラルオイルディスパージョン: NMR(90MHz, CDCl<sub>3</sub>, 8): 0.7 ~ 1.5

(12 H, m): 1.8 ~ 2.8

(5 H, m): 3.0 ~ 3.4

(1 H, m): 3.7 4 (3 H,

s): 3.8 8 (1 H, dd,

J ~ 4.4, 8.6 Hz): 4.6 6

(2 H, s): 5.2 ~ 5.6

(2 H, m): 6.2 4 (1 H,

dd, J ~ 1.1, 15.8 Hz);

5.6 ~ 7.0 (4 H, m):

7.15 ~ 7.7 (5 H, m)

MASS(EI法, m/e):520(M<sup>+</sup>)

## 23年列120

d-15-オキソー2,8,6,7-ナトラノ ルー4-オキサー4,8-インターm-フェニ レンPGI<sub>2</sub>メテルエステル、11-アセタート (120)

1 2 0 号。 3.1 2 mmol) を無水THF(3 M) に思視させてこの中に無水でHF( 3 W) に弱か した2~オキソーへプチルホスホン酸ジメチル ( 5 9 2 号、 3.1 2 mmol)を加え、重温で 5 0 分間撹拌した。この中へ、上記で作成したアルデ ヒドエステルの反応は合物の上澄を注射器でとり 加えた。更に残盗を無水THF(2 NX 4)で洗 浄して加え、宣臨で3 0 分間提拌した。この反応 混合物に酢酸を加えて中和し、戸過した。戸線を 微縮し、水(10點)を加え、酢酸エチル(30 M×2)で抽出し、水(10M)、飽和食塩水 (10 恥)で洗い、無水弦盥ナトリウムで乾燥袋 盗縋した。得られた油状物をカラムクロマトグラ フィー(シリカゲル:酢酸エチルノシクロヘキサ ン, 1/9)で分別精製すると、無色油状物のα - 1 5 - オキソー 2 , 5 , 6 , 7 - テトラノルー 4 - オキサー4 , 8 - インターm - フエニレン  $PGI_2$   $\beta$  +  $\nu$  +  $\nu$ 

特開昭 62-265279 (134)

IR(校族法): 2985,2940,2880,
1750,1740,1695,
1675,1630,1595,
1490,1485,1440,
1375,1295,1240,
1190,1115,1060,
985,950,850,860,

NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 8): 0.9 1
(3H, t, J = 6.8 Hz):
1.2 4 ~ 1.3 3 (4H, m):
1.6 1 ~ 1.5 9 (2H, m):
1.8 1 (3H, s): 2.1 9 ~
2.2 5 (1H, m): 2.8 6

(3 H . t . J - 7.5 Hz);

2.5 9~2.6 6 (1 H , m);

2.9 6 (1 H , q . J - 6.3

Hz); 2.7 1 (1 H , d d ,

J - 6.3 . 8.8 Hz); 3.7 9

(3 H . a); 4.7 1 (1 H ,

d . J - 1 6.1 Hz); 4.7 4

(1 H , d . J - 1 6.1 Hz);

5.0 1 (1 H , q . J - 6.2

Hz); 5.3 0~5.3 5 (1 H .

m); 6.1 9 (1 H . d d .

J - 1.0 , 1 5.6 Hz);

6.7 2~6.7 8 (4 H , m)

MASS(EI法, m/・):430(M<sup>+</sup>) 参考例121

d-l6,16-ジメテル-15-オキソー
2,5,6,7-テトラノル-4-オキサー
4,8-4ンターm-フエエレンPG I2メテル

エステル, 11-アセタート(121)

d - 2 α - アセトキシー1 β - ヒドロキシメテルー3 a β H , 8 b β H - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロー1 H - 5 - シタロペンタ[b] ペンソフラニルオキン酢酸メテル(7 0 0 mg, 2.0 8 mmol)を無水THF(5 ml) に潜かし、アルゴン下で、無水DMSO(1.4 8 ml, 2 0.3 mmol)、無水ビリジン(0.0 5 ml, 0.6 2 mmol)トリフルオロ酢酸(0.0 5 ml, 0.6 2 mmol)、D.C.C(6 4 4 mg, 3.1 2 mmol)を加え、室医で2時間撹拌した。

一方、別のフラスコでアルゴン下、水果化ナト

リウム(60%ミネラルオイルディスパージョン: 1 2 0 号, 3.1 2 mmol) 全無水THF(5 ml) K 懸摘させてこの中に、無水THF(8××)に溶か したる,3ージメチルー2ーオキソーへブチルホ. スポン酸ジメナル(780号, 3.1 2 mmol)を加 え、金酉で30分間撹拌した。この中へ、上記で 作成したアルデヒドエステルの反応混合物の上程 を注射器でとり加えた。更に残盗を無水THF (2M×4)で洗浄して加え、宝温で30分間接 押した。この反応復合物に酢酸を加えて中和し、 戸退した。 戸液を改縮し、水(10%)を加え、 酢酸エチル(30 N/×2)で抽出し、水(10 N/)、 - 飽和食塩水(10%)で洗い、無水洗除ナトリウ ▲で乾燥後離離した。得られた油状物をカラムク ロマトグラフィー(シリカゲル:酢酸エナルノシ クロヘキサン=1/9)で分別精製でると、任命 油状物のロー18、18ージメナルー18ーオキ ソー2、5、6、7ーテトラノルー4ーオキサー

特開昭62-265279 (135)

4 . 8 - インターm - フェニレンPG I<sub>2</sub> メチルエステル, 'I I - アセタート( 802 円, 1.31 mmol)が収率 63% で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

旋光度: [α]<sup>20</sup>-+97.97" (ε-α890, メタノール)

IR(KBr): 2960,2940,2860,
1760,1735,1890,
1820,1480,1450,
1440,1370,1290,
1235,1190,1115,
1095,1050,990,
945,845,770,730

NMR (400MHz, CDC1<sub>3</sub>, 8): 0.89
(3H, t, J = 7.3 Hz);
1.13(6H, 8)1.15~

1.3 3 (2 H , m); 1.5 1 ~ 1.5 5 ( 2 H , m ) ; 1.6 1 (3H, s); 2.20(1H, ddd, J- 34, 6.3, 1 4.8 Hs): 2.6 5 (1 H. dt, J = 6.8, 1 4.8 Hz); 2.9 7 ( I H , q , J - 6.3 Hz); 3.68 (1H, dd, J - 6.3 , x.3 Hz ) : 3.7 9 (3H, 6): 4.71(1H, d , J = 1 6.3 Hz ) : 4.7 4 (1H.d.J-163Hz): 4.9 8 ( 1 H , q , J - 6.3  $H_{2}$ ); 5.2 9 - 5.3 4 (1 H. m): 6.5 8 (1H, J-1 5.1 Hg ) ; 6.7 2 ~ 6.8 5 (4H;m)

1.18(2H,m):1.20~ MASS(EI法, m/e):458(M<sup>+</sup>)

# 谷考例 122

15-シクロペンテル-15-オキソ-2,5.6,7,16.17,18.19.20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インターm-フェニレンPGI2 メテルエステル,11-ペンプアート(122)

アルゴン気液下、2α-ペンソイルオキシー 1β-ヒドロキシメチル-3αβH.8bβH-2,3。 3α,8b-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ(b)ペングフラニルオキシ酢ψメチルエステル(1.908.4.77mmol) を無水THF (10 ml) に溶かし、無水 D M S O (4.0 ml, 5 6.7 mmos),無水ピリジン(0.12 ml, 1.48 mmos),無水トリフルオロ酢酸(0.20 ml, 2.60 mmos),および D C C (1.80 g, 8.72 mmos)を加えて、アルプン下室温で2時間撹拌した。

次に水素化ナリリウム(60% ミネラルオイル デイスパージョン; 0.388,9.54 mmol) を 無水TBP(5 xl) に懸倒し、2 - シクロペンナル - 2 - オキソエチルホスホン酸ジメチルエステル(1588,716 mmol) を 無水THF(11 xl)に溶かした溶液をアルゴン下水冷下で加え、上記で作 製したアルデヒドエステルの反応混合物の上産みを注射器でとり加えた。 更に残盗を無水THP(5 xl)で3回洗浄して加え、氷冷下で5分間、 歯型で1時間半撹拌した。 反応混合物に針酸を加え、 沈波をろ過した。 ろ液に水(10 xl)を加え、 防酸エチル(30 xl×4)で抽出し、ついで酢酸エチル層を飽和食塩水(100 xl)で洗

特開昭62-265279 (138)

い、無水銀段ナトリウムで乾燥を最越した。その 残在からカラムクロマトグラフィー(シリカゲル ; 酢酸エテル/シクロヘキサン=1/1)を用い て削生成物を除去した。この値状物をカラムクロ マトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エテル/シク ロヘキサン=1/3)で分解精製すると、純粋な 15-シクロペンテルー15-オキソー2,5。 6.7.16.17,18.19,20-ノナノルー 4-オキサー4.8-インターm-フエニレン PGI。メテルエステル・11-ペンプアート (1878,3.81 mmos) が79.9%の収率 で得られた。この構造は以下のデータにより確認 した。

m.p. 116~117.5℃(酢酸エテルとシタロヘキサンから再納品、無色針状紡品) IR(K8r法):

> 3050.2940,2860,1763.1695, 1619.1595.1485,1460.1435.

アルゴン気放下、2 α - ペンダイルオキシ-1

β-ヒドロキンメナル-3 æβH,8 bβH-2,3.

3 a . 8 b - ナトラヒドロー1 H - 5 - シクロペ
ンタ(b) ペングフラニルオキン酢酸メナルエス
ナル(2.0 0 g . 5.0 3 mmol) を無水下HF
(10 wl) に溶かし、無水 DMSO(40 wl. 8
5 6.7 mmol),無水ピリシン(0.1 2 wl. 1.48
mmol),無水トリフルオロ酢酸(0.2 3 wl.
2.86 mmol) および D C C (1.7 4 g . 8.43
mmol) を加えてアルゴン下風風で1時間半撹拌

1388,1368,1313,1292,1268,1240,
1213,1193,1149,1107,1065,1050,
1035,1020,1003,990,955,918,880,
840,747,705,670,603cm<sup>-1</sup>

NMR(100MH2, CDC13.8):

1.43-2.05(8H,m);2.21-3.32(4H,m);3.63-4.00(4H,m);4.65(2H,s);5.20-5.59(2H,m);6.30(1H,d, J-16.72Hz);6.62-7.00(4H,m);7.12-7.69(5H,m)

MASS: (主1法, m/e):490(M+)

#### 参考例 123

15-シタロヘキシル-15-オキソ-2,5.6,7,16.17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエエレンPGI<sub>3</sub>メテルエステル、11-ペンテアート(123)

した。 反応36合物に氷冷下炭酸カルシウム 1.50 g、15.0 mmo1) を加えた。

次に水準化ナトリウム(60%ミネラルオイル デイスパージョン: 0.328, 8.00 mmol) を 無水THF(5叫)に風楽し、2-シクロヘキシ ルー2・オキソエテルホスホン皮ジメチルエステ ル(1.41 g.6.0 2 nmol) を無水THF(14 \*\* ) に海かした海波を、アルゴン下氷冷下で加え、 上記で作楽したアルデヒドエステルの反応混合物 の上程み放を注射器でとり加えた。更に残骸を無 水THF(5以)で3回洗炉し、その上位みを加 え、氷冷下で1時間、貧風で1時間撹拌した。反 応混合物に酢酸を加え、沈澱をろ通した。ろ液に 水(10%)を加え、酢肉エチル(30 M×4) で抽出し、ついで酢酸エテル層を水(50 al)、 飽和食塩水(100%)で洗い、無水罐破ナトリ クムで乾燥後、潴縮した。その残盗からカラムク ロマトグラフイー(シリカゲル:酢はエチル/シ

特開昭 62-265279 (137)

クロへキサン・1/5)を用いて剛生成物を除去した。との油状物をカラムクロマトグラフィー(ジリカゲル、酢酸エチル/ ンクロペキサン=1/5)で分解消滅すると、純粋な15-シクロペキンル・15-オキソ・2,5,6,7,16.17.18,19,20-ノナノル・4-オキサー4,8-インターローフエニレンPGI 1メチルエステル、11-ペンソアート(1.749、3.45 mmoll)ので68.6%の収率で得られた。との消波は以下のゲータにより確認した。

m.p. 69~110℃ (前波エテル/n - ヘキ サンから再砂点、無色針状粧品)

# IR(K8r 法):

2930.2855.1773.1705.1693.1618. 1598.1485.1460.1438.1372.1318. 1294.1275.1262.1220.1199.1147. 1110.1067.1045.1025. 997. 947. 917. 912. 847. 782. 754.715cm<sup>-1</sup>

アルゴン気流下2 α-ペンゲイルオキシー1月 ヒドロキシメテル-3 a 月 H , 8 b 月 H -2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロー1 H - 5 - シクロペンタ(b) ペンゲフラユルオキシ酢酸メテルエステル(1.8 6 7 0 g , 4.6 9 mmol) を無水エステル(1.8 6 7 0 g , 4.6 9 mmol) を無水エステル(1.5 mmol) に 無水のMSO(5 ml)。無水ピリジン(0.4 4 ml, 5.3 6 mmol) . 無水トリフルオロ酢酸(0.2 8 ml, 3.7 5 mmol) およびD.C.C(1.4 5 g , 7.0 3 mmol) を加えて 富温で30分間撹拌した。反応温合物に氷冷下炭酸カルシウム(2.3 5 g)を加えて30分間撹拌した。

次に水素化ナトリウム(60%ミネラルオイル デイスパーション; 0.23 g.5.70 cmos) を 無水THF(10 nd)に配摘し、3 - シクロペン ナル-2 - オキンプロピルホスホン酸ジメテル (1.76g,7.51 mmos) を無水THF(6 nd) に辞かした溶液を、氷冷下で加え、アルコン気流 NMR(100MHz, CDC13,8):

1.00-2.05(11H,m),2.23-2.84(3H,m),3.07-3.62(1H,m),3.65-4.00(4H,m),4.65(2H,s),5.20-5.60(2H,m),6.32(1H,d,J-16.16Hz),6.64-7.00
(4H,m),7.13-7.65(5H,m)

MASS(EI 法,四/e):504(M<sup>+</sup>)

## 参考例 124

1 6 - シクロペンナル - 1 5 - オキソ - 2 . 5. 6 . 7 , 1 7 , 1 8 . 1 9 , 2 0 - オクタノル -4 - オキサ - 4 . 8 - インタ - m - フエニレン P G I . メナルエステル . 1 1 - ペンゲアート (124)

下30分間撹拌した。ととに上記で合成したアル アヒドエステルの反応混合物の上型み液を注射器 でとり加えた。さらに残渣を無水THF(5ml× 4)で洗浄し、その上澄み液を加えて宜温で1時 間撲律した。反応混合物に熱和塩化アンモニウム 水溶液(50 M)を加え、酢酸エナル(50 M× 3)で抽出した。有機層をあわせて水(100元) **急和食塩水(100%)で洗い、無水低塩ナトリ** ウムで乾燥した後濃縮した。その残渣をカラムク ロマトグラフィー(シリカゲル:酢酸エテル/シ クロへキサン・1/2)によつて精製すると無色 油状物の16-シクロペンチル-15-オキソー 2,5,6,7,17,18,19,20-19 タノルー4-オキサー4。8-インターローフエ ニレンPGIョメナルエスナル、11-ペンテア - 1 ( 1.8 5 9 7 8 . 3.6 9 mmos) 1 7 8.7 % の収率で得られた。との構造は以下のデータより 確認した。

#### IR(液 庭 法):

3060.2940.2850.1757.1712.1620.
1480.1445.1364.1315.1270.1212.
1185.1108.1064.1020. 976. 844.
710cm<sup>-1</sup>

## NMR(100MHz,CDC15,8):

0.85-2.05(9H,m),2.05-2.94(4H,m), 3.04-3.32(1H,m),3.75(3H,a),3.75-4.00(1H,m),4.68(2H,s),5.20-5.58 (2H,m),6.10-6.40(1H,m),6.62-6.96 (4H,m),7.15-7.69(5H,m)

MASS(EI法,m/e):504(M<sup>+</sup>)

#### 公考例 125

1 6 - シクロヘキシル - 1 5 - オキソ - 2 , 5, 6 , 7 , 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - オクタノル -4 - オキサ - 4 , 8 - インターローフエニレン P G I \*メテルエステル , 1 1 - ペンゲアート (125)

#### した。

次に水器化ナトリウム(60%ミネラルオイル デイスパージョン: 0.2 4 8 . 6.2 6 mmol) を 紙水THF(10米)に脂増し、3-ンクロヘキ シルー2-オキソープロピルホスホン彼ジメテル (1.828;7.35 mmol) を無水THP(9ml) に群かした群液を加えて氷冷下30分間撹拌した。 そこへ上記で合成したアルデヒドエステルの反応 弘合物の上位み根を注射器でとり加えた。 さらに 製液を無水THP(5 ml×3)で洗浄し、その上 母み被も加え宣獻で 3.5 時間提押した。反応進合 物に終和均化アンモニウム水路液(50 ml)を加 え、酢酸エチル(40私×3)で抽出した。有機 間をあわせて水(100ml)、飽和食塩水(100ml) で洗い、無水砂筒ナトリウムで乾燥した後砂路し た。その役所をカラムクロマトグラフィー(シリ カゲル: 酢酸エチル/シクロヘキサン-1/2) で精製すると16・シクロへキシル・15・オギ

125 COOM•

ソー2,5,6,7,17,18,19,20オクタノル-4-オキサ-4,8-インターmフエニレンPGI,メテルエステル、11-ペン
プアート(161078,3.11 mmol)が収率
63.6%で得られた。この構造は以下のデータに
より確認した。

#### IR(液 填 法):

2920.2840.1755.1722.1660.1615.
1595.1475.1440.1368.1312.1267,
1212.1185.1108.1062.1020. 975,
938. 845. 755.710 cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs.CDC15.8):

0.85-1.90(11H,m).2.00-2.80(4H,m).
3.02-3.30(1H,m).3.75(3H,s).3.803.95(1H,m).4.66(2H,s).5.23-5.60
(2H,m).6.23(1H,A4.J=0.90.15.8Hz).
6.65-6.95(4H,m).7.28-7.65(5H,m)

MASS(EI法,m/e):518(M<sup>+</sup>)

#### **谷岑**例 126

17-シクロヘキシル-15-オキソ-2,5,6,7,18,19,20-ヘデタノル-4-オ キサ-4,8-インタ-ロ-フエニレンPGIa メチルエステル,11-ペンゲアート(126)

アルゴン気流下、2α-ペンゲイルオキシ-1
β-ヒドロキシメチル-3。βH.8bβH-2.
3.3α.8b-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ペンゲフラエルオキシ酢酸メチルエステル(1.8159g,4.56mmol) を無水THF(10離)に溶かし、無水ピリシン(037

エチル(50,40,30 xx)で抽出した。有個 間を合わせて水(100 xx)、競和食塩水(100 xx)で洗い、無水価酸ナトリウム(40 g)で乾燥した。 佐藤をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/シクロヘキサン・1/4)によつて精製すると17-シクロヘキサン・15-オキソー2,5,6,7,18,19,20-ヘナタノル・4-オキサー4,8-インターローフエニレンPGIxメチルエステル。11-ペンザアート(205378,386 mmos)が 85%の収率で得られた。とれを酵母エテル/シクロヘキサン(1:1)から再読品すると無色針状私が得られた。この構造は以下のデータより確認した。

m.p. 79 - 79.5°C

IR(KBr 法);

3060,2910,2850,1755,1715,1683 1620. 1593,1481,1443,1368,1319,1271,1210, 配 . 4.5 6 mmol)、無水DMSO(5配)。トリフルオロ酢酸(0.18配 . 2.2 8 mmol)を加え、さらにDCC(1.4 19.6.8 4 mmol)を加えて室はで1時間30分提拌した。反応迄合物に設破カルシウム(1.489.14.82 mmol)を加え、20分間撹拌して放催しておく。

次に水業化ナトリウム(60%ミネタルオイルデイスパージョン:273.6%,6.84 mmol)を20 mlの無水下HFに懸撥し、4-シクロヘキシル-2-オキソープチルホスホン酸ジメチル(1.57%,6.84 mmol)を5 mlの無水下HFに部分して加え、アルゴン気流下室面で30分間撹拌した。この反応混合物に、上記で作製したアルデエステルの反応混合物に、上記で作製したアルデエステルの反応混合物の上離み液を冷却下注射器で取り加えた。残液を解水下HF(10 ml × 2.5 ml)で洗い、更にその上心み液も加えて、反応能合物を氷冷下で10分間撹拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液(70 ml)を加えて酢粉

1184,1113,1065,1045,1022 970. 890, 844, 718cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHz, CDC1a.8):

0.82-0.96(2H,m).1.13-1.30(4H,m).
1.49-1.74(7H,m).2.33-2.45(1H,m)2.54
-2.50(2H,m).2.62-2.69(1H,m).3.173.23(1H,m).3.75(3H,s).3.86-3.90
(1H,m).4.64(1H,d.J=16.6Hz).4.69
(1H,d,J=16.6Hz).5.32-5.38(1H,m).
5.43-5.49(1H,m).6.25(1H,d,J=16.1Hz).
6.74-6.84(4H,m).7.30-7.34(2H,m).

7.48-7.52(1H,m),7.56-7.58(1H,m)

MASS(EI法,m/+): 532(M+)

(以下介白)

# 公考例127

1 6 - シクロヘキシル - 1 6 - メテル - 1 5 - オ ヤソ - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ヘプタノ ル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インタ - m - フエニレンPGI<sub>2</sub> メテルエステル , 1 1 - アセタート ( 127 )

即散エテル(30㎡×3)で抽出した。有機層を合わせて、水(100㎡)、施和食塩水(100㎡)、施和食塩水(100㎡)で洗い、無水硬度ナトリウム(30g)で乾燥した後、優雄した。残渣をカラムタロマトクラフイー(ジリカゲル;即酸エテル/シタロヘキサン=1:3)によつて精製すると、無色油状物の16-シクロヘウシル-16-メテル-15-オキン-2。5。6、7、18、19、20-ヘプタノル-4-オウサー4、8-インターローフエニレン PGI2 メテルエステル、11-アセタートで得られた。との構造は以下のデータより確認した。

# IR(被膜法):

2920,2850,1754,1732,1682,1620, 1591,1480,1459,1363,1290,1233, 1184,1108,1055,992,943,885, 844,764,731,701 cm<sup>-1</sup> mme 2 )、無水 DMSO (5 ml)、トリフルオロ酢酸(0.1 4 ml, 1.81 mme 2 )を加え、さらに D.C.C. (1.1 2 g, 5.4 3 mme 2 )を加えて a 過で1時間 遺評した。 反応混合物に 炭酸カルシウム (1.1 8 g, 1 1.7 7 mme 2 )を加え、20分間 遺評して放催してかいた。

次に水素化ナトリウム(60gミネラルオイルデイスページョン;180両,4.5 mmel)を20 mlの無水 THFに懸濁し、3-シクロヘキシル-3-メナル-2-オキソープナルホスホン酸ジメナル(1.2424g,4.5 mmel)を5 mlの無水 THFに海かして加え、アルゴン気流下室温で30分間操律した。この反応混合物に、上記で作政したアルデヒドエステルの反応混合物に、上記で作政したアルデヒドエステルの反応混合物の上産み液を氷冷下注射器で取り加えた。強産を無水THF(10ml,8ml×2)で洗いその上産み液も加えて反応混合物を氷冷下で15分間提择した後、均和塩化アンモニウム水溶液(40ml)を加えて、

NMR (100 MHz, CDC4; , #): 0.81~1.95 (11H, m), 1.06(6H, s), 1.82(3H, s), 2.05~2.35(1H, m), 2.51~3.09(2H, m), 3.56~3.81(1H, m), 3.79(3H, s), 4.73 (2H, s), 4.99(1H, q, J=5.38Hs), 5.17~ 5.44(1H, m), 6.47~6.98(5H, m)

MASS (EI法, m/e):484 (M<sup>+</sup>)

## 参考例128

1 7 - シクロヘキシル - 1 6 , 1 6 - ジメテル - 1 5 - オキソ - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ヘアタノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インターローフエニレン PQI<sub>2</sub> メテルエステル、1 1 - アセタート (128)

特開昭 62-265279 (141)

アルゴン気流下、2 α-アセトキシ-1 β-ヒ ドロキンメナル-3 a β H , 8 b β H - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロ-1 H - 5 - シクロペ ンタ(b) ペンソフラニルオキシ酢酸メナルエステ ル(1.20 g , 3.57 mmol)を無水 THF(10 ad) に耐かし、無水 DMSO (5.0 ad, 70.8 mmol)、無水ピリジン(0.3 ad, 3.71 mmol)、 無水トリフルオロ酢酸(0.14 ad, 1.79 mmol) かよび DCC(1.10 g , 5.36 mmol)を0 でで がえて、盆返で1 時間投行した。

次に水業化ナトリウム(605ミネラルオイル デイスパーション、0.248,6.00 mmol)を 無水 THP(5 M)に懸摘させ、4-シクロヘキシ ル-3,3-ジメナル-2-オキソプテルホスホ ン酸ジメチル(1.768,6.07 mmol)を無水 THP(9 M)に溶かした溶液をアルゴン気流下 0 でで加え、塩低で45分間洗拌した。これに、上 記で作製したアルデヒドエステルの反応混合物を

IR(液膜法):

2920.2845,1733,1683,1618,1590,1483,
1455,1367,1278,1238,1193,1158,1111,
1083,1058,1028, 995, 979, 940, 910,
845, 775, 758, 728, 685, 609 cm<sup>-1</sup>
NMR (100 MHz, CDCL<sub>3</sub>, 8):

0.60~1.74(19H,m),1.81(3H,s),
2.12~2.34(1H,m),2.49~3.10(2H,m),
3.55~3.72(1H,m),3.79(3H,s),
4.73(2H,s),4.86~5.13(1H,m),
5.13~5.45(1H,m),6.48~7.00(5H,m)

MASS (EI法, m/·):498 (M+)

参考例129

15-オキソ-15-フェニル-2,5,6,7, 16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル,11-ベンソアート(129)

注射器でとつて加えた。更に残迹を無水 THP (5 以)で3回洗浄して加え、重盛で1時間20分換 押した。反応混合物に急和塩化アンモニウム水路 液(10%)を加え、酢酸エチル(50%×4) で抽出し、ついで酢酸エチル潜を水(50g)シ よび飽和食塩水(50點)で洗い、緑水硫酸ナト リウムで乾燥後、濃縮した。その残渣から、カラ ムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エナル/ シクロへキサンロ1:2)を用いて副生成物を除 去した。この油状物をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル; 昨歳エチル/シクロヘキサン=1; 4 )で分離精製し、純粋な17-シクロペキシル - 16,16-ジメナル-15-オキソ-2,5, 6 . 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 - ヘアメノルー 4 - オ キサー4 ,8 -インターm - フエニレン PGI, メ ナルエステル、11 - アセタートが933分の収 本で待られた。この構造は以下のデータにより確 認した。

2 α - ペンゾイルオキシ-1 β - ヒドロキシメテル-3 a β H , 8 b β K - 2 , 3 , 3 a , 8 b
-テトラヒドロ-1 H - 5 - シクロペンタ [b] ペ
ンゾフラニルオキン酢酸メテル ( 1.5 8 g , 3.9 7
mmot ) を無水 THF ( 2 0 ml ) に辞かし、アルゴン下でこの海液に無水 DMSO ( 2.8 ml , 3 9.7
mmot )、無水ビリシン ( 0.1 0 ml , 1.2 3 mmot)、トリフルオロ酢酸 ( 0.0 9 ml , 1.1 1 mmot ) 、
D.C.C. ( 1.2 3 g , 5.9 6 mmot ) を加え、富温で2時間提择した。

次にアルゴン雰囲気下で水ネ化ナトリウム (60

特開昭62-265279 (142)

乡ミネラルオイルデイスパージョン、230명。 5.76 mmol )を無水 THF(10 w) に懸濁させ て、この中に2-オキソー2-フエコルエチルホ スホン酸ジメチル(1.368,5,96 name4)を 5 Mの無水 THFに器かした耐放を加え、量温で 3 0 分間投搾した。との反応混合核化上記で合成 したアルデヒドの海液を0℃で加え、塩温にもど してから10分間提拌した。得られた反応溶液に 即僚を加えて中和し、養殖した。残渣に即酸エテ ル(5046)を加えて炉通し、結晶を酢酸エテル (20叫×2)で洗つた。炉液を合わせて、水 (50叫)、総和食塩水で洗い、無水保管マグネ シウムで乾燥した。漁綻後、残法をカラムクロマ トグラフィー(シリカゲル:酢酸エテル/シクロ ヘキサン=1:8~1:4)で精製すると、油状 015-x+y-15-7x=n-2,5,6, 7,16,17,18,19,20-/ナノル-4 - オキサー4 , 8 - インターm - フエニレン

メチルエステル・11ーペンソアート(130)

アルコン気流下2α-ペンソイルオキシ-1月-ヒドロキンメナル-3 a 月日,8 b 月日-2,3,3 a,8 b-ナトラヒドロ-1日-5-シクロペンタ(b)ペンソフラエルオキン酢酸メナルエステル(1.8 g,4.5 2 mmol)を無水 THF(10 al) に静かし、水冷下投拌している中に無水ピリンン(0.1 1 al,1.3 6 mmol)、無水 DMSO(4 al,5 6.3 mmol)、DCC(1.8 g,8.7 2 mmol)を加え双弧で3時間投拌した。

PGI<sub>2</sub> メナルエステル、11-ペンソアート ( 1.708)が85.9 乗の収率で得られた。との 構造は以下のアータにより確認した。

## IB(被膜法);

3030,2960,2870,1760,1720,1680, 1620,1600,1580,1490,1470,1450, 1380,1320,1280,1220,1200,1120, 1070,1060,1030,1010,980,940, 850,760,720,700,670 cm<sup>-1</sup>

#### NMR (90 MHz , CDCL, 8):

2.3 - 2.9 (2H,m), 3.2 - 3.5 (1H,m), 3.7 5 (3H,s), 3.9 4 (1H,dd,J=4.2,8.4Hs), 4.6 7 (2H,s), 5.2 - 5.7 (2H,m), 6.5 - 8.1 (15H,m)

MASS (EI法,m/s): 4 9 8 (M<sup>+</sup>)

# 参考例130

15-オキソ-16-フェエル-2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI<sub>2</sub>

次に水素化ナトリウム(60まミネラルオイル デイスパージョン;312時,7.8 mmo4 )を無 水 THP(5 M)に融濁し、氷冷下提拌している中 へ2-オキソー3-フエニル~プロピルホスホン **竦ジメテル(1.8g , 7.4 4 mmoL )を無水 THP** (5科) に群かして加え、宣區で30分間授押し た。との反応混合物を氷で冷却し、上記で合成し たアルデヒドエステルの反応液を加え、そのまま 10分間提押した。その反応混合物を酢酸で中和 し、沈殿を沪遠し、即欧エテルでよく洗浄し、沪 液を合わせて水(30%)、飽和食塩水(30%) で洗い、乾燥後腰離すると 4.2 g の抽状物が得ら れた。との油状物をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル:酢酸エチル/シクロヘキサンコ 1/9)で分粒精製すると15-オキソ-16-フェニル・2,5,6,7,17,18,19, 20- オクタノル・4 - オキサ・4 , 8 - インタ - m - フエニレン PGI2 メテルエステル , 1 1 -

# 特開昭62-265279 (143)

ベンソアート (1.78,3.32 mmo 4) が71 が の収率で得られた。との構造は以下のデータにより確認した。

## IR(放展法):

3020,2920,2850,1750,1710,1620, 1600,1485,1450,1440,1310,1265, 1210,1185,1110,1070,1025,965, 940,850,755,710cm<sup>-1</sup>

#### NMR (90 MHs, CDCL3, 8):

2.20-3.30(2H,m),3.30(1H,m),3.70
(1H,\*),3.80(1H,m),3.85(2H,\*),
4.65(2H,\*),5.30(2H,m),6.30(1H,d,
J=15.0Hz),6.72(3H,\*),6.85(1H,dd,
J=7.9,15.0Hz),7.10-7.70(10H,m)

MASS (E I 法, m/\*);512(M\*)

## 参考例131

1 5 - オキソ - 1 7 - フエニル - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ヘアタノル - 4 - オキサー

# 宝温で3時間提拌した。

次に水葉化ナトリウム(60多ミネラルオイル アイスパージョン;312刷 , 7.8 mmol )を無 水THF(5×1)に懸潤し、氷冷しながらアルゴン 気況下撹拌している中へ、2-オキソー4-フエ ニループチルホスホン数ジメチル(1.88,7.0 mmed )を無水 THF(5 M) に善かして加え、 30分間室盤で撹拌した。この反応混合物に、上 記で合成したアルデヒドエステル反応故を加え、 氷冷下10分間提拌した後酢酸を加えて247とし、 折出した枕殿を沪過し、酢椒エチルでよく洗浄し、 沪 放をあわせて、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥 後後縮した。待られた油状物をカラムクロマトグ **ラフィー(シリカゲル:酢酸エチル/シクロヘキ** サンコ1/9)で分散精製すると、15-オギソ - 17 - 7 x = \nu - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 8 , 1 9 , 20-ヘプタノルー4-オギサー4,8-インタ - m - フエニレン PGI2 メナルエステル, 114 , 8 - インターm - フェニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル, 1 1 - ペンソアート (1<u>3</u>1)

アルゴン気流下、2 α - ペンゾイルオキシー
1 β - ヒ ドロキシメテル - 3 a β H , 8 b β H 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロ - 1 H - 5 シクロペンタ〔b〕ペンゾフラニルオキシ酢酸メテルエステル(1.9 g , 4.8 mmol)を無水 THFに
活かし、水冷下無水ピリジン(0.1 1 ml , 1.3 6
mmol)、トリフルオロ酢酸(0.1 0 ml , 1.3 0
mmol)、無水 DMSO(3.9 5 ml , 5 5.6 mmol)
及び D.C.C.(1.7 g , 8.2 4 mmol)を加え、

ペンプアート(228,4.2 mmsoL)が885の 収率で得られた。この構造は以下のデータにより 確認した。

#### IR(液膜法):

3025,2930,2850,1760,1715,1675,
1620,1600,1485,1450,1370,1315,
1270,1215,1190,1115,1070,1025,
975,940,850,755,715,700 cm<sup>-1</sup>

#### NMR ( 9 0 MHs , CDCL, , 8 ) :

2.50(2H,m), 2.92(4H,a), 3.15(1H,m), 3.75(3H,a), 3.80(1H,m), 4.66(2H,a), 5.35(2H,m), 6.22(1H,d,J=16.0Hz), 6.72(1H,dd,J=7.9,16.0Hz), 7.30(8H,m), 7.55(2H,m)

MASS ( E I 法, m/e ): 5 2 6 (M+)

# 参考例132

1 5 - o - メチルフエニル - 1 5 - オキソ - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 6 , 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ノ

特開昭 62-265279 (144)

ナノル・4・オキサ・4 , 8 - インタ・m - フエ ユレン PGI <sub>2</sub> メナルエステル , 1 1 - ペンソアー ト (1<u>3</u>2)

アルゴン気流下、2α-ペンゾイルオキシー 1β-ヒドロキンメナル-3。βH,8bβH-2,3,3。,8b-ナトラヒドロ-1H-5-ンタロペンタ[b]ペンプフラニルオキシ酢酸メナ ルエステル(1.8520g,4.65 mmoL)を無 水THF(10 ml)に移かし、無水ピリンン(0.38 ml,4.65 mmoL),無水DM80(5 ml),トリ フルオロ酢酸(0.18 ml,233 mmoL)を加え、 さらに DCC(1.44g,698 mmoL)を加えて、

機能した。この残濫を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル;酢酸エテル/シクロペキサン=1:3)によつて材製すると、無色油状物の15-0-メチルフエエル-15-オキソ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インターm-フエエレンPGI2メテルエステル,11-ペンソアート(200589,392mmel)が84多の収率で得られた。この構造は以下のデータより強駆した。

## IR(液膜法):

3080,2970,1761,1728,1678,1657,
1623,1499,1465,1386,1330,1282,
1225,1202,1123,1078,1059,1034,
985,940,845,780,742,721 cm<sup>-1</sup>
NMR (400 MHz, CDCL<sub>3</sub>, 8):
243(3H,z),240-249(1H,m),263-

2.72 (1H.m), 3.25-3.30 (1H.m), 3.75

室礁で1時間30分間模拌した。反応視合物に炭 酸カルシウム(1.518,151 mmol)を加え、 20分間模掛して放催しておいた。

次に水果化ナトリウム(60ラミネラルオイル
デイスペーション:279.2号,6.98 mmol)
を20型の無水THPに懸例し、2-0-メテルフ
エエル-2-オキソーエテルホスホン酸 ジメテル
(1.6892号,6.98 mmol)を5型の無水
THPに溶かして加え、アルゴン気流下室温で30分間撹拌した。この反応混合物に、上記で作扱したアルデエステルの反応混合物の上径み液を
水冷下注射器で取り加えた。更に残強を無水THP
(10型×2,5型)で洗いその上度み液も加え、反応混合物を重温で20分間投拌した後、旋和塩化アンモュウム水溶液(50型)を加えて酢酸エテル(30型×3)で抽出した。有機層を合わせて水(100型)、均和食塩水(100型)で洗い、無水碳酸ナトリウム(259)で乾燥した後、

(3H, e), 3.88-3.93(1H, m), 4.63(1H, d, J=16.1Hz), 4.69(1H, d, J=16.1Hz), 5.33-5.40(1H, m), 5.42-5.48(1H, m), 6.67-6.89(5H, m), 7.24-7.52(7H, m), 7.55-7.60(2H, m)

MASS ( E I 法, m/e ); 5 1 2 (M+)

# 参考例133

15-p-メテルフエニル-15-オ+ソ-2, 5,6,7,16,17,18,19,20-ノ ナノル-4-オキサ-4,8-インタ-α-フエ ニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル,11-ペンソアー ト(133)

アルゴン雰囲気下で、2 α - ペンゾイルオキシー1 β - ヒドロキシメチル・3 a β H , 8 b β H - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロー1 H - 5 - シクロペンタ(b) ペンゾフラニルオキン酢酸メチルエステル(20 g , 5.03 mmol)を無水 THF(10 al) に溶かし、ピリシン(0.122 al) 1.51 mmol)とトリフルオロ酢酸(0.144 al)、1.87 mmol)を加え、さらに、DMSO(3.51 al , 49.4 mmol)及びD.C.C.(1.37g,6.64 mmol)を加え、製造で、3 時間後押した。

次に、アルゴン雰囲気下で、水素化ナトリウム (60 ラ・ミネラルオイルデイスパージョン、 362 町,9.1 mm・4)を無水 THF(10 mb)に 歴得し、氷冷下で提拌しながら、無水 THP(5 mb) に溶かした2-p-メテルフエニル-2-オキソ -エテルホスホン酸ジメテル(2.28,9.1 mm・4) を落下し、そのまま30分間提拌した。との反応 形液に、氷冷下で提拌しながら、上記で合成した

1190,1110,1070,1050,1030,980, 940,890,850,815,760,715,670 cm<sup>-1</sup>

2.4 3 (3 H, s), 2.3 - 2.5 (1 H, m), 2.6 - 2.8 (1 H, m), 3.2 - 3.4 (1 H, m), 3.7 5 (3 H, s), 3.9 5 (1 H, dd, J=4.2, 8.5 Hz), 4.6 5 (1 H, d, J=16.4 Hz), 4.6 9 (1 H, d, J=16.4 Hz), 5.4 2 (1 H, q, J=4.6 Hz), 5.4 - 5.6 (1 H, m), 6.7 -6.9 (3 H, m), 7.00 (1 H, dd, J=7.5, 15.6 Hz), 7.0 8 (1 H, d, J=15.6 Hz), 7.2 - 7.4 (4 H, m), 7.4 9 (1 H, t, J=7.6 Hz), 7.5 - 7.7 (2 H, m), 7.8 6 (2 H, d, J=8.3 Hz)

MASS ( E I 法 , m/• ) : 5 1 2 (M<sup>+</sup>)

## 参考例134

1 5 - m - フルオロフエニル - 1 5 - オキソ - 2, 5 , 6 , 7 , 1 6 , 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ノ ナノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インタ - m - フエ ニレン PGI , メテルエステル , 1 1 - ペングアー アルデヒドエステルを加え、30分間投搾した。 との反応混合物を酢酸で中和し、炉過後、炉放を 最超した。段縮残液に水(30%)を加え、酢酸 エナル(50 M×2回)で抽出し、酢酸エチル層 を水(20%×1回)及び飽和灸塩水(20%× 1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、湯 超した。後離残盗をカラムクロマトグラフィー (シリカケル608、酢酸エチル/シクロヘキサ ン=1/5)で、分離精製すると、油状の15pーメチルフエニル・1·5・オキソ・2,5,6, 7,16,17,18,19,20-ノナノルー 4-オキサー4,8-インターm-フエニレン PGI<sub>2</sub> メナルエステル、11-ペンプアートが得 られた(収量2.168、4.21 mmol, 収率83.8 **ぎ)。この構造は以下のデータにより確認した。** IR(液膜法):

3030,2950,1755,1720,1670,1620, 1605,1570,1375,1320,1270,1210,

**}** (134)

アルゴン気能下、2 α - ペンソイルオキッ1 β - ヒドロキシメテル - 3 a β H , 8 b β H 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロ - 1 H - 5 シクロペンタ(b) ペンソフラニルオキシ酢酸メテルエステル(1.9 4 2 1 g , 4.88 mmo L) を無水 THF(1 5 ml) に潜かし、無水ピリジン(0.39 ml , 4.88 mmo L) , 無水 DM8O (5 ml) , トリフルオロ酢酸(0.19 ml , 2.44 mmo L) を加え、3 6 に DCC(1.51 g , 7.32 mmo L) を加えて、電温で1時間30分後拌した。反応混合物に炭酸カルシウム(1.59 g , 15.86 mmo L) を加え

2 0 分間提拌して放置しておいた。

次に水葉化ナトリウム(60まえネラルオイル デイスパージョン; 2928時,7.32 mmo4) を30×0無水THFに抵抗し、2-コーフルオロ フエニルー2 - オキソーエチルホスホン酸 ぴメチ ル ( 1.5 7 g , 7.3 2 mmel ) を 5 Mの無水 THF **に部かして加え、アルゴン気能下重視で30分間 挽押した。との反応混合物に、上記で作製したア** ルデヒドエステルの反応混合物の上澄み液を氷冷 下、往射器で取り加えた。残篷を無水 THF(10 お,5M×2)で洗い、更にその上置み液も加え て、反応混合物を宣復で25分間提拌した後、魚 和塩化アンモニウム水溶液(50%)を加えて酢 酸エチル(50M×3)で抽出した。有機層を合 わせて水(150%), 飽和食塩水(150%) で洗い、無水硫酸ナトリウム(40g)で乾燥し た技、漢貌した。との残渣をカラムクロマトグラ フィー(シリカケル:酢酸エチル/シクロヘキサ

m),5.46-5.52(1H,m),6.75-6.82(2H,m),
6.84-6.89(1H,m),6.98-7.10(2H,m),
7.26-7.35(4H,m),7.43-7.54(2H,m),
7.60-7.66(2H,m),7.72-7.75(1H,m)
MA88(EI法,m/e):516(M\*)

#### 参考例135

15-m-トリフルオロメチルフエニル-15-オキソ-2,5,6,7,16,17,18, 19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-イ ンタ-m-フエユレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル, 11-ペンプアート(135)

ン=1:3)によつて指奨すると、無色油状物の
15-m-アルオロフエニル-15-オキソー2。
5.6.7,16,17,18,19,20-ノ
ナノル-4-オキサー4.8-インターm-フェニレンPGI2 メテルエステル、11-ペングアート(203469,407mmel)が83手の収率で得られた。との構造は以下のデータにより確認した。

#### IR(液质法):

3060,2950,1752,1709,1662,1619,
1582,1480,1440,1365,1270,1214,
1190,1108,1061,1050,1021,978,
943,894,850,799,610 cm<sup>-1</sup>
NMR (400 MHs, CDCL<sub>3</sub>, 8):
243-252(1H,m),268-2.77(1H,m),

2.43-2.52(1H,m), 2.68-2.77(1H,m), 3.30-3.34(1H,m), 3.76(3H,a), 3.92-3.97(1H,m), 4.65(1H,d,J=16.1Hs), 4.70(1H,d,J=16.1Hs), 5.41-5.46(1H,

アルゴン気流下、2 α - ペンソイルオキシー
1 β - ヒ ドロキシメナル - 3 \* β H , 8 \* β H 2 , 3 , 3 \* , 8 \* - テトラヒ ドロ - 1 H - 5 シクロペンタ(\*)ペンソフラエルボキシ酢酸メナルエステル(1.9995 g , 5.02 mmoL)を無水 THF(15 \* 4) だ溶かし、無水 DMSO(5 \* 4)、無水ピリシン(0.47 \* 14, 5.73 mmoL)。無水トリフルオロ酢酸(0.29 \* 14, 3.88 mmoL)、
ンよび D.C.C(1.48 g , 7.18 mmoL)を加えて富退で30分間投搾した。反応混合物に氷冷下
設度カルシウム(2.51 g)を加えて30分間投

次に水米化ナトリウム(60gミネラルオイル アイスページョン:0.24g, 5.95 mmol)を 無水 THF(10g)に 簡優し、2-オキソ-2-ロートリフルオロメテルフエニルエテルホスホン 酸ジメテル(2.23g, 7.54 mmol)を無水 THF(5g) に 答かして 氷冷下で 加え、アルゴン

**O**/

気流下30分間提拌した。とこに上記で合成した アルデヒドエステルの反応混合物の上産み液を注 射器でとり加えた。さらに残渣を無水 THF (3m/x 3)で沈浄しその上澄み液を加え、嵐温で1.5時 間提押した。反応混合物に飲和塩化アンモニウム 水溶液(30%)を加え、酢酸エチル(50M× 3)で抽出した。有機層をあわせて水(100%)、 飽和食塩水(100%)で洗い、無水硫酸ナトリ ウムで乾燥した後濃縮した。その残渣をカラムク ロマトグラフィー(シリカゲル:酢酸エナル/シ クロヘキサンロ1/2)によつて精製すると無色 油状物の15°m-トリフルオロメチルフエニル-15-147-2,5,6,7,16,17, 18,19,20-/ナ/ル-4-オキサ-4, 8 - インターm - フエニレン PGI2 メテルエステ ル,11-ペングアート(1.33878,236 amoli) が 4 7.1 多の収率で得られた。との構造 は以下のデータより確認した。

アルゴン気流下、2 α - ペンソイルオキシー
1 β - ヒドロキンメナル-3 a β H . 8 b β H 2 , 3 , 3 a , 8 b - ナトラヒドロー1 H - 5 シクロペンタ [b] ペンソフラニルオキシ酢酸メナルエステル (2.1 8 g , 5.4 8 mmol)を無水
THF (10 al) に溶かし、無水 DMSO (40 al,
5 6.7 mmol) , 無水ピリジン (0.1 2 al, 1.48 mmol) , 無水ピリジン (0.1 2 al, 1.48 mmol) , 無水ピリジン (0.2 2 al,
2.8 6 mmol) , かよび DCC (1.5 9 g , 7.7 1 mmol) を加えてアルゴン下 宣弘で 2 時間 没件した。反応混合物に氷冷下炭酸カルシウム (1.6 5 g , 1 6.5 mmol) を加えた。

#### IR(放膜法):

3055,2950,2860,1752,1710,1665, 1616,1480,1460,1437,1375,1328, 1260,1215,1170,1120,1065,1020, 995,972,935,845,805,770,736, 718,650 cm<sup>-1</sup>

NMR (100 MHz, CDCL<sub>3</sub>, 8):
2.15-2.95(2H,m), 3.18-3.45(1H,m),
3.76(3H,e), 3.82-4.00(1H,m), 4.68
(2H,e), 5.25-5.66(2H,m), 6.65-6.98
(3H,m), 6.98-7.15(2H,m), 7.15-8.30
(9H,m)

MASS (EI法, m/e):566 (M+)

# 台考例136

15-0-クロロフエエル-15-オキソ-2, 5,6,7,16,17,18,19,20-ノ ナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレ ンPOI<sub>2</sub>メナルエステル,11-ペンソアート(136)

次に水类化ナトリウム(60gミホラルオイル デイスページョン; 0.3 3 g 。 8.2 5 mmol )を 無水 TEDF ( 5 m/s ) に 断拗し、 2 ~ s ~ クロロフェ ニルー2 -オキソエチルホスホン殻 ジメチルエス ナル(1.598.6.06 mmol)を無水THF(14 44) に終かし、アルゴン下で氷冷しながら加え、 上記で作製したアルデヒドエステルの反応混合物 の上世分液を住村器でとり、加えた。更に残渣を 無水 THF(5 M)で3回洗浄し、その上辺みを加 え、氷冷下で10分間投撑した。反応温合物に酢 段3 資を加え、沈澱をろ迫した。ろ液に水(10 料)を加え、酢酸エチル(50××4)で抽出し、 ついて酢酸エチル層を水(50g)および顔和食 塩水(50點)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾 **係後、機雑した。その残盗からカラムクロマトグ** ラフィー(シリカゲル:酢酸エチル/シクロヘキ サン=1:4)を用いて副生成物を除去した。と の抽状物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲ

特開昭62-265279 (148)

ル: 昨酸エテル/シタロへキサン=1:3)で分離精製すると、純粋な15-0-クロロフエエル
-15-オキソ-2,5,6,7,16,17,
18,19,20-ノナノル-4-オキサー4,
8-インターローフエニレンPGI2メテルエステル,11-ペンプアート(1.398,5.61mmol)が47.65の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

#### IR(液膜法):

3060,2950,1753,1716,1658,1618,
1591,1581,1483,1461,1433,1373,
1315,1272,1218,1190,1112,1065,
1023,978,847,762,730,672,645cm<sup>-1</sup>
NMR (100 MHs, CDCL<sub>3</sub>, 8);

2.05-3.10(2H,m), 3.10-3.45(1H,m), 3.60-4.07(4H,m), 4.52-4.80(2H,m), 5.19-5.62(2H,m), 6.47-7.00(5H,m), 7.15-7.80(9H,m)

(0.11 ml, 1.36 mmel)とトリフルオロ酢酸(0.13 ml, 1.68 mmel)を加え、さらに、
DMSO(3.15 ml, 44.3 mmel)及びDCC(1.09
g, 5.28 mmel)を加え、直流で25時間投枠

次に、アルゴン雰囲気下で水素化ナトリウム
(60 ラーミネラルオイルデイスページョン:
289 町,7.23 mmeL )を無水 THP(9 ml)に

勝濁し、無水 THP(5 ml)に潜かした 2 ークロロフェニル・2 ー オキソーエテルホスホン酸ジメテル(1.98,7.23 mmeL)を氷冷下で胸下し、
そのまま30分間接洋した。この反応海液に氷冷下で、上記で合成したアルデヒドエステルを加え、

宮温で30分間接洋した。この反応過合物に酢酸を加えて中和し、デ過侵、炉液を濃縮した。機縮
を加えて中和し、デ過侵、炉液を濃縮した。機縮
を加えて中和し、デ過侵、が液を濃縮した。機縮
を加えて中和し、デ過侵、が液を濃縮した。機縮
を加えて中和し、デ過侵、が液を濃縮した。機縮
と加えて中和し、が過程・デル層を水(20ml×1回)で洗い、無水破

MASS (EI法, m/e):532(M+)

#### 多考例137

1 5 - m - クロロフエニル - 1 5 - オキソ - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 6 , 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ノナノル -4 - オキサ - 4 , 8 - インチ - m - フエニレン PGI<sub>2</sub> メナルエステル , 1 1 - ペンソアート (137)

アルゴン芽田気下で、2 α - ペンソイルオキシ - 1 β - ヒドロキシメテル - 3 a β H 。8 b β H - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロ - 1 H - 5 - シタロペンタ(b) ペンソフラニルオキシ酢酸メ テルエステル(1.8 β , 4.5 2 mmol) を無水 THP(9 ml)に溶かし、提择しながら、ピリシン

酸ナトリウムで乾燥後機線した。機能残准をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル50分: 節酸エナル/シクロヘキサンテ1/5)で分離精製後、さらに、メルタ社ローペーカラム(シリカゲル: 節酸エナル/シクロヘキサン=1/3)で分離精製すると、15-m-クロロフエニル-15-オキソ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサー4,8-インターローフエニレンPGI2メテルエステル。11-ペンプアートが得られた(収量1.90分。3.56mmoと,収率78.9分)。との構造は以下のデータにより確認した。

# IB(液膜法):

3070,2960,1760,1710,1815,1570,
1490,1470,1450,1430,1370,1350,
1320,1270,1220,1190,1120,1070,
1030,1000,980,910,850,790,735,
710,670 cm<sup>-1</sup>

# 特開昭62-265279 (149)

NMR ( 9 0 MHz , CDC&, 8 ) :

2.3 - 3.0 (2H, m), 3.0 - 3.5 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.93 (1H, dd, J=4.6, 8.6 Hz), 4.6 8 (2H, s), 5.1 - 5.8 (2H, m), 6.6 - 8.1 (14H, m)

MASS (EI法, m/e):532 (M+)

#### 参考例138

1 5 - ( p - クロロフエニル ) - 1 5 - オキソー
2 , 5 , 6 , 7 , 1 6 , 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0
- ノナノル - 4 - オキサー4 , 8 - インター m フエニレン PGI<sub>2</sub> メナルエステル , 1 1 - ベンケアート (138)

加え、簠蕊にもどして1時間攪拌した。得られた 反応療液に酢酸を加えて中和し、機縮した。残渣 に酢酸エナル(60%)を加えて炉過し、結晶を 酢酸エチル(20M×2)で洗つた。炉液を合わ せて水(30以),飽和食塩水(30以)で洗い、 **無水硫酸マグネシウムで乾燥した。淡縮後、シリ** カゲルのショートカラム(酢酸エチル/シクロヘ キサンニ1:8)に通し、次に、メルク社ロール ーカラム(シリカゲル;酢酸エチル/シクロヘキ サン=1:4)で精製すると油状の15~(p-ク ロロフエニル) - 1 5 - オキソ - 2 , 5 , 6 , 7, 16,17,18,19,20-/+/~-4-オキサー4.8・インターm-フエニレン PGI。 メチルエステル、11-ペンプアート(1.70%) 3.19 mmol ) が70.6 多の収率で得られた。と の構造は以下のデータにより確認した。

IR(核膜法):

3020,2950,1760,1720,1670,1620,

2 α - ペンゾイルオキシ - 1 β - ヒドロキシメナル - 3 \* β H , 8 \* β H - 2 , 3 , 3 \* , 8 \* \* - テトラヒドロ - 1 H - 5 - シクロペンタ [b] ペンゾフラエルオキシ酢酸メチル (1.80 g , 4.52 mmo の を無水 THF (20 w) に容かし、アルゴン下でこの溶液に無水 DMSO (3.2 wl , 45 mmo l)、無水ピリシン (0.11 wl , 1.40 mmo l)、トリフルオロ酢酸 (0.09 8 wl , 1.27 mmo l)、
D.C.C. (1.40 g , 8.78 mmo l) を加え、窓 限で3時間提择した。

次にアルゴン雰囲気下で水素化ナトリウム(60 ラミネラルオイル・デイスパージョン; 2 6 2 mg, 6.5 5 mmol)を無水THP(10 ml)に感濁させ て、この中に、2 - (p - クロロフエエル) - 2 - オキソーエテルホスホン限ジメテル(1.78 g, 6.78 mmol)を5 mlの無水THFに溶かした溶液 を加え、塩温で30分間撹拌した。この反応混合 液に、上記で合成したアルデヒドの溶液を0 cで

1590,1490,1460,1400,1270,1220, 1190,1120,1090,1070,1030,1010, 980,760,710 cm<sup>-1</sup>

NMR ( 9 0 MHz , CDCL, , & ) :

2.3 - 2.9 (2 H, m), 3.2 - 3.4 (1 H, m), 3.7 6 (3 H, e), 3.9 3 (1 H, dd, J=4.4, 8.6 Hz), 4.6 7 (2 H, e), 5.3 - 5.6 (2 H, m), 6.6 5 - 8.0 (14 H, m)

MASS ( E I 法 , m/e ) : 5 3 2 (M+)

#### 经净例139

1 6 - メチル - 1 5 - オキソ - 1 6 - フェニル - 2', 5 , 6 , 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インタ - m - フェニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル , 1 1 - ペンソアート(139)

# 特開昭 62-265279 (150)

2 α - ペンゲイルオキシ-1 β-ヒドロキシメナル-3 a β H, 8 b β H - 2, 3, 3 a, 8 b
- テトラヒドロ-1 H - 5 - シクロペンタ [b] ペンソフラニルオキシ酢酸メナル (1.8 0 g, 4.52
mmo4)を無水 THF (2 5 a4) に移かし、アルゴン下でこの溶液に無水 DMSO (3.2 a4, 45 mmo4), 無水ビリジン (0.11 a4, 1.40 mmo4), トリフルオロ酢酸 (0.09 8 a4, 1.27 mmo4),
D.C.C. (1.40 g, 6.78 mmo4) を加え、富温で4 時間投撑した。

次にアルゴン雰囲気下で水素化ナトリウム(60

メテルエステル、11-ペンソアート(2398、4.43 mmoL)が98.0多の収率で待られた。との 構造は以下のアータにより確認した。

# IR(祝瓜法);

3030,2980,1760,1720,1630,1600,
1490,1460,1380,1370,1320,1270,
1220,1190,1110,1070,1050,1030,
1000,980,950,870,850,760,720,

# NMR ( 9 0 MHs , CDC23 , 4 ) :

1.49(6H, e), 2.1-3.2(3H, m), 3.5-3.8 (1H, m), 3.72(3H, e), 4.61(2H, e), 5.0-5.5(2H, m), 6.05(1H, dd, J=0.9, 15.5He), 6.4-7.6(14H, m)

MASS ( E I 法 , m/• ) : 5 4 0 (M\*)

# 43 7 例 1 4 0

1 6 , 1 6 - 2× f N - 1 5 - x + y - 1 7 - 7 x = N - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ~

ダミネラルオイルデイスパージョン;262回。 8.5 5 mmol ) を無水 THP(104) に懸薄させ てとの中に3ーメテルー2ーオキソー3ーフェニ ルプチルホスホン酸ジメチル(1.83g,6.78 mmo4 )を10単の無水THPに潜かした溶液を加 え、富哉で30分間提拌した。得られた反応器能 に、上記で合成したアルデヒアの経液を0℃で加 え、0℃で20分間、窒温で10分間提押した。 得られた反応溶液に酢酸を加えて中和し、汲越し た。残骸に酢酸エチル(60m)を加えてが追し、 結晶を酢酸エチル(20叫×2)で洗つた。炉液 を合わせて水(40點)、魚和食塩水で洗い、無 水碗像マグネシウムで乾燥した。曲鉛後カラムク ロマトグラフィー(シリカゲル:酢増エチルノシ クロヘキサン=1:8)で精製すると油状の16 -メテル・15-オキソ-16-フェニル-2. 5 . 5 . 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 - ヘナメノル - 4 -オキサー4,8-インターn-フェニレンPGI,

プタノル・4 - オキサ - 4 , 8 - インタ - m - フ エニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル , 1 1 - アセター ト (140)

アルゴン気流下、2 α-アセトキシ-1 β-ヒ ドロキンメナル-3 m β H , 8 b β H - 2 , 3 , 3 m , 8 b - ナトラヒドロ-1 H - 5 - シクロペ ンタ(b) ペンソフラニルオキシ酢酸メナルエステ ル (1.03 g , 3.06 mmol) を紹水 THP (10 貼) に形かし、無水 DMSO (4.3 ы, 60.9 mmol) 無水ピリシン (0.26 ы, 3.21 mmol)、無水 トリフルオロ酢酸 (0.12 ы, 1.56 mmol)、 かよび DCC (0.94 g , 4.56 mmol) かりでで

特開昭62-265279 (151)

加えて、富温で40分間撹拌した。

次に水素化ナトリウム(60まさオラルオイル アイスパージョン、 0.218, 5.25 mmol )を 無水 THP ( 5 46 ) に無捌させ、3 , 3 - リメチル - 2 - オキソ - 4 - フエニルプチルホスホン酸シ メナル(1.488, 5.20 nmol )を無水 THF ( 9 ad ) に答かした答放をアルゴン気流下0 Cで 加え、室温で1時間提拌した。上記で作製したア ルデヒドエステルの反応混合物を注射器でとり加 えた。更に残渣を無水 THP(5 al)で3回洗浄し てその上世みも加え、童運で1時間提择した。反 応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液(10ml) を加え、酢酸エテル(50M×4)で抽出し、つ いて、酢根エテル層を水(50叫)かよび魚和食 塩水(50叫)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾 **嫌後、嫌縮した。その残渣からカラムクロマトグ** ラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/シクロヘキ サンロ1:2)を用いて剛生成物を除去した。と

5.00(1H, dd, J=12.09Hz, 5.94Hz), 5.155.43(1H, m), 6.43-7.40(10H, m)

MASS(EI法, m/e): 492(M<sup>+</sup>)

(以下介白)

の油状物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エテル/シクロヘキサン=1:4)で分離精製すると、純粋な16,16-ジメテルー
15-オキソー17-フェニルー2,5,6,7,
18,19,20-ヘプタノルー4-オキサー4,
8-インターmーフェニレンPGI2メテルエステル,11-アセタート(1.28998,2.62
mmol)が85.65の収率で得られた。この構造は以下のデータにより強額した。

#### IR(液膜法):

3025.2960,1752,1734,1683,1618,
1482,1458,1435,1365,1320,1290,
1235,1188,1110,1052,998,943,
843,740,700 cm<sup>-1</sup>

NMR (100 MHz, CDC23, 8):

1.15(6H, s), 1.80(3H, s), 2.08-2.33

(1H, m), 2.38-3.10(4H, m), 3.53-3.70

(1H, m), 3.78(3H, s), 4.72(2H, s).

#### 参考例 141

16.16-ジメチル-15-オキソ-2,5.6.
7,20-ペンタノル-4,18-ジオキサ-4.8
-インタ-m-フエニレン PGI,メチルエステル。
11-ペンプアート (141)

2α-ペンゾイルオキシ・1β-ヒドロキシメチル-3aβH.8bβH-2.3.3a.8b-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ(b)ペンプフラニルオキシ酢酸メナル(1.80g,4.52mmol)を紙水THF(25配)に潜かし、アルゴン下でとの溶液に無水DMSO(3.2ml,45mmol)、無水ピリジン(0.11ml,1.40mmol)、トリフルオロ酢

特開昭62-265279 (152)

52 (0.098 at. 1.27 mmol), D.C.C. (1.40 9. 6.78 mmol)を加え、盆温で3時間提择した。次 にアルゴン雰囲気下で水梁化ナトリウム(80g ミネラルオイルデイスパージョン、 262 m. 6.55 mmol )を無水THF(10 ml)に懸傷させて、と の中に 3, 3-ジメナルー2-オキソー5-オキサ ヘキシルホスホン 使ジメナル(1.62g。 6.78 mmol) を10mの無水THFに溶かした溶液を加え、室温 で30分間提择した。との反応混合液に、上記で 合成したアルデヒドの辞液を0℃で加え、宝温に もどしてから30分間提拌した。得られた反応部 液に酢酸を加えて中和し、機綿した。残渣に酢酸 エテル(30m)を加え、約晶を伊通し、酢酸エ テル(20××2)で洗い、炉液を合わせて、水 (30 m/×2)、 約和食塩水(30 m/)で洗つた。 無水硫酸マグネシウムで乾燥し、液粒後、シリカ ゲルのショートカラム(酢酸エチル/ショコヘキ サン甲1:10)に通し、次にメルク社のローパ

MASS(EI法,m/e):508(M+)

# 参为例 142

16,16-ジメテル-15-オキソ-2,5,6,7-テトラノル-4,18-ジオキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI,メテルエステル,11-ペンプアート(142)

2α-ペンダイルオキシ-1β-ヒドロキンメ ナル-3aβH.8bβH-2,3,3a,8b-テ トラヒドロ-1H-5-シクロペンタ(b)ペング ーカラム (シリカゲル: 酢酸エテル/ショへキサンニ1:3.5)で精製すると、油状の16,16
ージメテル-15-オキソ-2,5,6,7,20-ペンタノル-4,18-ジオキサ-4,8-インターm-フエニレンPGIsメテルエステル,11-ペンプアート(2.11ま,4.15 mmol)が91.85の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(液族法): 3030,2970,2880,1760,1720,
1690,1620,1480,1460,1400,1370.
1320,1270,1220,1190,1110,1070,
1030,980,850,750,710,670 m -1

NMR(90 MHz, CDC4, \*): 1.15(6H, \*);2.2 2.9(2H, m); 3.1 - 3.4(1H, m); 3.29
(3H, \*);3.39(2H, \*);3.74(3H, \*);
3.87(1H, dd, J=4.6,8.6 Hz); 4.65(2H,
\*);5.2 - 5.6(2H, m); 6.5 - 7.05(5H, m);
7.2 - 7.7(5H, m)

フラニルオキシ酢酸メチル (1.80%, 4.52 mmol) を無水 THF(25m)に潜かし、アルゴン下でと の海液に無水 DMSO(3.2 ml, 45 mmol 入細水ビ リグン (0.11 m , 1.40 mmol)、トリフルオロ酢 D. C.C. (1.40 f. 6.78 mmol)を加え、宣温で6時間提拌した。次 ドアルゴン雰囲気下で水果化ナトリウム( 6 0 s ミネラルオイル・デイスパージョン、262歳。 6.5 5 mmol)を無水THF(10㎡)に服扱させ て、との中に3.3-ジメテル-2-オキソ-5 - オキサヘプテルホスホン散ジメテル(1.71g, 6.78 mmol)を10 × 0 無水 THF に溶かした溶 液を加え、宜温で30分間攪拌した。との反応温 合液に、上配で合成したアルデヒドの溶液を 0 ℃ で加え、富温にもどしてから30分間投枠した。 得られた反応溶液に酢酸を加えて中和し、酸糖し た。残渣に酢酸エナル(70g)を加え、生じた 沈殿を沪退し、沪液を水(30㎡)、段和灸塩水

特開四62-265279 (153)

で順次洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。 機箱扱、シリカゲルのショートカラム(酢酸エテ ル/シクロヘウサン=1:8)に通し、次にメル ク社のローパーカラム(シリカゲル;酢酸エテル /シクロヘヤサン=1:4)で精製すると油状の 16.16-ジメチル-15-オキソー2,5,6,7-テトラノル-4,18-ジオキサー4,8-インターm-フエユレンPGIaメテルエステ ル,11-ペンプアート(1.90 f,3.64 mmoil) が80.5 fの収率で得られた。との構造は以下の データにより確認した。

IR(液峡法): 2970.2860.1750.1710.1620.
1480.1460.1380.1310.1270.1210.
1190.1110.1070.1020.970.930.840.
750.710 = -1

NMR(90 MHz, CDC2; , 8): 1.12(3H, t, J=
6.9 Hz); 1.15(6H, s); 2.2 - 2.9(2H,
m); 3.1 - 3.4(1H, m); 3.425(2H, s);

アルゴン芬田気下で、2α-ペンソイルオキシ - 1 月 - ヒドロキシメチル - 3 a 月 H , 8 b 月 H - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロ - 1 H - 5 - シク ロペンタ(b)ペンソフラニルオキシ酢酸 メ チル エステル (1.8%, 4.52 mmol) を無水 THF (10 ы ) に疳かし、投砕しながら、ピリジン ( 0.1 I m , 1.38 mmol)とトリフルオロ酢酸 ( 0.10 3 ml , 1.3 3 mmol)を加え、さらにDMSO(3.19ml. 4 4.9 mmol)及びD.C.C. (1.3 9 f, 6.7 4 mmol) を加え、宜風で2.5時間批拌した。次に、アルゴ ン芽囲気下で、水泳化ナトリウム(60多・ミネ ラルオイルデイスパージョン、 3 2 6 呵 , B.1 4 mmol)を無水THF(10 ml)に融濁し、無水THF (5 4) に潜かした3,3-ジメチル-2-オキ ソー5-オキサーオクナル散ジメナル(216g. 8.14 mmol)を氷冷下で滴下し30分間批拌した。 3.4 28 (2H.q.J=6.9 Hz); 3.7 4 (3H.s); 3.87 (1H.dd.J=4.6, 8.6 Hz); 4.6 5 (2H.s); 5.2 -5.6 (2H.m); 6.5 -7.0 5 (5H.m); 7.2 -7.6 (5H.m)

MASS(EI法, m/e): 522(M<sup>+</sup>)

#### 每考例 143

16,16-ジメテル-15-オキソ-20a-ホモ-2,5,6,7-テトラノル~4,18-ジオキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI, メテルエステル,11-ペンプアート(143)

との反応密液に、上配で合成したアルデヒドエス ナルを氷冷下で加え、そのまま0℃で30分間投 押した。反応混合液に酢酸を加えて中和し、炉過 後炉液を鉄箱した。機箱残渣に水(20㎡)を加 え、酢酸エチル(50m/×2回)で抽出し、酢酸 エテル層を水(20×1回)及び血和食塩水 (20××1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで 乾燥後機能した。後縮残法をカラムクロマトグラ フィー(シリカゲル60g、酢酸エチル/シクロ ヘキサンニ1/5 )で分離精製すると無色透明な 油状の16,18 - 少メナル - 15 - オキソ - 20a - ホモー2 , 5 , 6 , 7 - ナトラノルー 4 , 18-ジオキサ・4 ,8 -インターm -フエニレンPGI. メケルエステル・11・ペンソアートが得られた (权益2119、3.94 mmol、収率87.1%)。 この構造は以下のデータにより確認した。

特開昭 62-265279 (154)

IR(双原法): 2960,2860,1750,1710,1620,
1480,1450,1370,1310,1270,1210,
1190,1110,1080,1020,970,845,750,
710 cm<sup>-1</sup>

NMR(400 MHz, CDC Lz, d) 0.86 (3H, t, J=

7.0 Hz); 1.15 (6H, s); 1.4-1.6 (2H,

m); 2.3-2.5 (1H, m); 2.6-2.8 (1H, m);

3.1-3.3 (1H, m); 3.32 (2H, t, J=

7.0 Hz); 3.42 (2H, s); 2.74 (3H, s);

3.87 (1H, dd, J=4.4, 8.8 Hz);

4.83 (1H, d, J=16.4 Hz); 4.67 (1H,

d, J=16.4 Hz); 5.3-5.5 (2H, m); 8.6
6.9 (5H, m); 7.2-7.5 (5H, m)

MASS(EI法,m/e): 536(M<sup>+</sup>)

密かし、投丼しながら、ピリジン(0.104㎡, 1.29 mmol)とトリフルオロ酢酸(0.097 ml. 1.26 mmol)を加え、さらにDMSO(3.01ml, 4 2.4 mmol) 及び D.C.C (1.3 1 g, 6.3 7 mmol) を加え、重風で 2.5 時間提拌した。次にアルゴン 非囲気下で、水素化ナトリウム (60×-ミネラ ルオイルデイスパージョン、273 mg, 6.83 mmol)を無水 THF (8mm)に磁機し、氷冷下で、 紙水THF(5×)に添かした2-オキソー3-フエノキシープロピルホスホン設ジメチル(1.76 9 · 6.8 3 mmol)を摘下し、2 0 分間投件した。 この反応背故に、上記で合成 したアルデヒドエヌ テルを氷冷下で加え、そのまま0℃で30分間投 井した。との反応混合物に酢酸を加えて中和し、 伊退役伊波を鼓積した。機構残骸に水(2014) を加え、酢酸エナル(50m/×2個)で抽出し、酢 酸エテル層を水(20ml×1回)及び粒和食塩水 (20×1回)で洗い、無水碗段ナトリウムで

# 参考例 144

15-オキソ-16-フェノキシ-2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノ#ル-4
-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI:
メテルエステル,11-ペンプアート(144)

アルゴン芽囲気下で、2α-ペンソイルオキシ -1β-ヒドロキシメナル-3aβH,8bβH-2, 3,3a,8b-テトラヒドロ-1H-5-シクロ ペンタ(b)ペンソフラエルオキシ酢酸メナルエステ ル(1.7f,4.27 mmol)を無水THF(9ml) に

乾燥後過離した。微離残盗をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル60g、酢酸エテル/シクロヘキサン=1/4)で分離精製すると、油状の15-オキソ-16-フェノキシ-2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノル-4-オキサ-4,8-インターm-フェニレンPGI。メテルエステル、11-ペンプアートが得られた(収量1.47g、2.78 mmol、収率 5.5.1 g)。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(液族法): 2960,2930,2860,1760,1720,
1625,1605,1495,1470,1450,1440,
1380,1320,1275,1220,1195,1115,
1070,1050,1030,980,910,850,780,
730,720,690,670 cm -1

NMR (90 MHz. CDCL<sub>8</sub>, 8): 2.2 -2.9 (2H,m); 3.0 -3.4 (1H.m); 3.74 (3H,s); 3.8 -4.0 (1H.m); 4.65 (2H,s); 4.70 (2H, s); 5.2 - 5.6 (2H,m); 6.4 - 7.7 (15H,m)

# 特開昭62-265279 (155)

MASS(EI法,m/e): 528(M<sup>+</sup>)

#### 参考例 145

16-メナル-15-オキソ-16-フェノキ シ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタ ノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニ レンPGI:メナルエステル,11-アセタート(145)

アルゴン気流下、2α-アセトキシ-1β-ヒ ドロキシメチル-3aβH,8bβH-2,3,3a, 8b-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ(b) ペンゾフラニルオキン酢蝦メチルエステル (1.20.

品を伊別して酢酸エチル(50 ×3)で洗い、
伊液を合わせて水(50×1)かよび飽和含塩水
(50×1)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後
焼縮した。その残渣からカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/シクロヘキサン=
1:2)を用いて断生成物を除去した。この液状
物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、エーテル/ローヘキサン=1:1)で分離精製する
と、純粋な16-メチル-15-オキソー16-フェノキシー2,5,6,7,18,19,20
ーペプタノルー4-オキサー4,8-インターm
ーフェニレンPGI。メチルエステル、11-アセタート(0.87059、1.76 mmoi)が49.3%
の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(板原法): 2980,2940,1752,1730,1690,

タ,3.5 7 mmol)を無水THF (10 ml)に溶かし、 無水DMSO(2.5 ml, 3 5.7 mmol)、無水ピリ ジン ( 0.0 9 m , 1.0 7 mmol)、無水トリフルナ p酢酸(0.14 ml, 1.07 mmol) ⇒よび D C C (1.10%, 5.36 mmol)を0℃で加えて宝温 で1時間提押した。次に水業化ナトリウム(60 ラミネラルオイルデイスパージョン、 0.3 6 p , 8.93 mmol) を無水THF(5 ml) に懸濁させ、 3-メテル-2-オキソ-3-フエノキシプチル ホスホン酸ジメチル(1.839,7.14 mmol) を無水THF(11日)に溶かした溶液をアルゴ ン気流下0℃で加え、盆温で20分間投持した。 上配で作製したアルデヒドエステルの反応混合物 を注射器でとり、加えた。 盆温で 2 時間批拌した 後、反応混合物に酢酸を加えて中和し、微粒した。 残渣に酢酸エチル (50 ml)を加え、得られた結

1620.1590.1480.1453.1430.1372.

1318.1285.1225.1193.1150.1108.

1057.1020.990.948.883.855.843.

750.725.692cm<sup>-1</sup>

NMR(100 MHz. CDC2, , & ): 1.38-1.68(6H.

m); 1.73(3H.s); 1.90-2.28(1H,m);
232-3.04(2H,m); 3.45-3.70(1H,

m); 3.77(3H,s); 4.69(2H,s);
4.80-5.30(2H,m); 6.30-6.57(1H,

m); 6.60-7.40(9H,m)

MASS(EI法.m/e): 494(M<sup>+</sup>)

(以下余白)

# 特開昭62-265279 (158)

# 参考例146

1 8 - メナルー 1 5 - オキソー 2 , 5 , 6 , 7 - テトラノルー 4 - オキサー 1 8 , 1 8 , 1 9 , 1 9 - テトラアヒドロー 4 , 8 - インターエーフエニレン PG I: メナルエステル、1 1 - ペンゾアート(146)

アルゴン芬囲気下で、2 αーペングイルオキシー1 βーヒドロキシミナルー3 m βH, 8 b βH-2。
3,3 a,8 b-テトラヒドロー1 H-5 --シクロペンタ [b]ペングフラエルオキシ酢酸メナルエスナル (20g、503 m mol)を無水THF (10ml)に移かし、ピリジン (0.122ml、151 m mol)とトリフルオロ酢酸 (0.114ml、148 m mol)を加

ルク社、ローパーカラム(シリカダル)酢酸エチル/シクロヘキサン、1/4)で分離相関すると、油 状物 1 8 - メチルー 1 5 - オギソー 2 . 5 . 8 。
7 - アトラノルー 4 - オギサー 1 8 . 1 8 . 1 9 。
1 9 - テトラデヒドロー 4 . 8 - インダーmーフェニレン PG I 。メテルエステル、1 1 - ペンソアートが得られた(収量 2 4 9 g、4 9 8 mmo 2、収率 9 8.6 5 )。この構造は以下のデータにより確認した。
1 R (被膜法): 2960, 2980, 1760, 1710, 1660, 1620, 1600, 1460, 1450, 1370, 1315, 1270, 1215, 1190, 1110,

NMR (400 MHs, CDC1s, 8): 1.20(3H, d, J=6.8Hs):

1.7-1.8(3H, m): 22-23(1H, m): 24
25(2H, m): 26-27(1H, m): 28-30

(1H, m): 31-33(1H, m): 3.75(3H, s):

38-40(1H, m): 464(1H, d, J=16.6Hs):

760, 715, 670cm-1

1065, 1030, 1025, 970, 935, 845,

え、さらにDM80(351m, 494mmol)及びD. C. C. (137g、 6.6 4 mmol)を加え、宣函で 25 時間提拌した。次化アルゴン雰囲気下で、水素化 ナトリウム(80ラーミネラルオイルデイスパー ジョン: 362mg、 9.05mmol)を無水THF (10㎡)に懸滑し、氷冷下で、無水THF(5㎡) に浴かした3ーメチルー2ーオキソー5ーヘプチ ニルホスホン酸ジメチル(209g、 9.05 mmol) を演下し、そのまま30分間提押した。との反応 榕族に、上記で合成したアルデヒドエステルを加 え30分間撹拌した。との反応混合物に酢酸を加 えて中和し、炉過後、炉放を機雑した。機能残役 に水(30㎡)を加え、酢酸エテル(50㎡×2回) で抽出し、酢酸エチル層を水 (20m/×1面)及び 飽和食塩水 (20㎡×1回)で洗い、無水硫酸ナト リウムで乾燥後渡離した。直離幾渣をカラムタロ マトグラフィー(シリカゲル50g1酢酸エテル /シクロヘキサン。 1/5) にかけた後、さらにょ

4.68 (1H, d, J=16.6Hz): 5.3~5.4 (1H, m): 5.4~5.5 (1H, m): 6.34, 6.36 (1H, d, J=15.6 Hz): 6.7~7.0 (4H, m): 7.31 (2H, t, J=7.8 Hz): 7.49 (1H, t, J=7.3Hz): 7.56 (2H, d,

J=7.8Hz) MASS (EI 海 m/e): 502(M<sup>+</sup>)

#### 参考例147

16ーメチルー15ーオキソー20aーホモー2,5,6,7ーテトラノルー4ーオキサー18,18,19,19ーテトラデヒドロー4,8ーインターローフエニレンPGIaメチルエステル、11ーペンソアート(147)

147

#### 特開昭62-265279(157)

アルコン雰囲気下で、2 αーペンソイルオキシ - 1 ターヒドロキシメチルー3 g 月H 、 8 b 月H ー 2. 3. 3'a. 8b-++9 EFP-1 H-5-9 クロペンタ[b]ペンソフラニルオキシ作館メテル エステル (1.7g、4.27m mol)を無水THF (9 w/) に谷かし、ピリジン (0.104 m/、1.29 mmol) とトリフルオロ酢酸 (0.097ml、L26mmo4)を 加え、さらに、DMSO(301ml、424 nomos)及 び D. C. C. (1.31g、6.35 mmos) を加え、宝温 で3時間攪拌した。次に、水素化ナトリウム(80 まーミネラルオイルデイスパージョン 1 2 7 3 mg. 8.83 m mod)を無水THF(8x4)に懸備し、氷冷 下で、紙水THP(5g)に吊かしたるーメチルー 2ーオキソー 5 ーオクチニルホスホン使 ジメチル (1.68g、6.83 m mo2)を腐下し、30分間提拌 した。この反応摂放化、氷冷下で、上記で合成し たアルデヒドエステルを加える0分間批拌した。 との反応混合物に酢酸を加えて中和し、炉過後、

6 7 0cm<sup>-1</sup>

NMR (400 MHz, CDC1<sub>3</sub>, 3): 1.091, 1.094 (3H, t, J =7.3Hz):1.19, 1.21 (3H, d, J=6.8Hz): 20-215 (2H, m):22-23 (1H, m):235 -25 (2H, m):26-27 (1H, m):28-30 (1H, m):31-33 (1H, m):375 (3H, s): 38-40 (1H, m):464 (1H, d, J=16.4Hz): 468 (1H, d, J=16.4Hz):5.3-5.4 (1H, m): 5.45-5.55(1H, m):6.35-6.36 (1H, dd, J=1.5, 15.6Hz):6.7-7.0 (4H, m):7.31 (2H, t, J=7.6Hz):7.45-7.6 (3H, m)

MASS (EI 法, m/e): 516 (M+)

# **希特例148**

16, 16-ジメナル-15-オキソー2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサー18, 18, 19, 19-テトラデヒドロー4, 8-インダーm-アエニレンPG I2メナルエスサル、11-アセダート (148)

伊液を設端した。漁船改造に、水(30 st)を加え、酢酸エチル(50 st×2回)で抽出し、酢酸エチル 個を、水(20 st×1回)及び魁和食塩水(20 st×1回)で洗い、無水僦酸ナトリウムで乾燥後、腰 福した。 改績強をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル50 g:酢酸エチル/シクロヘキサン、1/5)で分離精製すると、油状物の16 ーメナルー15 ー オキソー20 s ー ホモー2,5,6,7 ー テトラノルー4 ー オキサー18,18,19,19 ーナトラデヒドロー4,8 ー インターmーフエニレン PGIsメチルエステル、11 ー ペンプアートが得られた (収益188g、364mmo2、収率8525)。この構造は以下のデータにより確認した。

IR (液膜法): 2970, 2930, 2870, 2850, 1755, 1710, 1885, 1610, 1480, 1450, 1430, 1370, 1310, 1270, 1210, 1190, 1110, 1065, 1050, 1025, 975, 940, 845, 750, 710, 690.

アルゴン雰囲気下で、2 αーアセトキシー1 β
ーヒドロキンメナルー3 m β H, 8 b β H ー 2, 3, 3 a, 8 b ーナトラヒドロー1 H ー 5 ーシクロペンタ [b] ペンソフラユルオキシ酢酸メナルエステル (1.5 g、4.46 m mo 2)を無水 T H F (10 ml) に 無かし、ピリジン (0.10 8 ml、1.34 m mo 2)を加え、さらに D M S O (3.11 ml、4.36 m mo 2) 及び D. C. C. (1.22 g、5.9 m mo 2)を加え、空盛で 25 時間浸拌した。次にアルゴン雰囲気下で、水素化ナトリウム (8 0 ラーミネラルオイルディスページョン:286 mg、7.14 m mo 2)を紙水 T H F (8 ml) に 懸滴し、氷冷下で、 無水 T H F (5 ml) に 砂かした 3, 3 ージナチ

特開昭62-265279 (158)

ルー2ーオキソー5ーヘプチエルホスホン酸リメ テル (184g, 7.14m mos)を旗下し、そのまま 3 0 分間機律した。との反応療欲に、上記で合成 したアルデヒドエステルを加え、30分間提押し た。との反応協合物に酢酸を加えて中和し、炉過 後、炉液を繰縮した。機器残迹に水(20㎡)を加 え、酢酸エテル (50m/×2回)で抽出し、酢酸エ ナル暦を水(20m/×1回)及び危和食塩水(20ml ×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、漫 組した。漁舶残渣をカラムクロマトグラフィー (シ リカゲルるちょ:酢酸エチル/シタロヘキサン、 1/4) で分離精製すると、油状の16,16-ジメ ナルー15ーオキソー2。5、6、7ーテトラノ ルーチーオキサー18。18,19,19ーテトラデ、 ヒドロー4、8ーインターmーフエニレンPGIa メナルエステル、11ーアセメートが待られた (収 並 187g, 412 mmol, 収率 924 が)。この構造 は以下のゲータにより確認した。

レン PGI: メチルエステル、 1 1 ーペンプアート (149)

アルゴン気依下、2αーペンプイルオキシー1月 ーヒドロキシメチルー3a月日,8b月日-2.3,3a. 8bーテトラヒドロー1日-5-シクロペンタ(b) ペンプフラニルオキシ酢酸メチルエステル (1.9072 g.4.79 mmod) を無水下以下(1.5 ml)に溶かし、 無水ピリジン(0.39 ml,4.79 mmod)、無水 DMSO (5 ml)、トリフルオロ酢酸(0.18 ml,2.40 mmod) を加え、さらに DCC(1.48 g,7.19 mmod)を加 えて、宝風で30分間投拝した。反応温合物に炭 酸カルシウム(1.56 g,15.57 mmod)を加え、20 IR (液族法): 3020, 2960, 1730, 1680, 1610, 1480, 1450, 1430, 1370, 1320, 1290, 1230, 1185, 1050, 995, 940, 845, 750, 865 cm<sup>4</sup>

NMR (400 MHs, CDC1; , 8): 1.23 (6H, s): 1.77 (3H, t, J=25Hz): 1.81 (3H, s): 215-226 (1H, m): 237 (2H, q, J=25Hz): 26-27 (1H, m): 29-31 (1H, m): 365-375 (1H, m): 3.79 (3H, s): 4.72 (1H, d, J=16.4Hz): 4.74 (1H, d, J=16.4Hz): 5.00 (1H, q, J=61Hz): 5.24-54 (1H, m): 66 (1H, d, J=14.2Hz): 6.7-6.9 (4H, m)

MASS (EI法, m/e): 454 (M<sup>+</sup>)

#### 参考例 149

16,16-ジメナル-15-オキソー201, 20b,20c,20d-テトラホモ-2,5,6, 7-テトラノル-4-オキサ-18,18,19,19 -テトラデヒドロ-4,8-1ンターm-フエニ

分間提择して放奴しておいた。

次に水鉄化ナトリウム(60%ミネラルオイルデ イスパージョン: 287.4 mg, 7.19 mmol)を30 ■の無水TRFに懸荷し、3,3ージメチルー2ー オキソー5ーウンデシニルホスホン紋ジメチル (227g, 7.19 mmol) を5 wの無水THFに廃か して加え、アルゴン気能下室温で30分間化拌した。 との反応協合物に、上記で作製したアルデヒドエス テルの反応混合物の上型み液を氷冷下注射器で収り 加えた。更に残盗を無水THF(10m,5m×2)で 洗い、その上澄み液も加え、反応温合物を宣盘で 30分間提押した後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (50㎡)を加え、酢酸エチル(40㎡×3)で抽出した。 有機器を合わせて水(100el)、飽和食塩水(100 d)で洗い、無水硫酸ナトリウム (30g)で乾燥し た役、機能した。との改渣をカラムクロマトグラフ イー(シリカゲル:酢酸エチル/シクロヘキサン= 1:3)によつて精製すると、無色油状物の18,

特開昭 62-265279 (159)

1 6 - リメテルー 1 5 - オキソ-2 0 a , 2 0 b , 2 0 c , 2 0 d - テトラホモー 2 , 5 , 6 , 7 - テトラル - 4 - オキサー 1 8 , 1 8 , 1 9 , 1 9 - テトラデヒドロー 4 , 8 - インターカーフエニレン PGI メテルエステル、1 1 - ペンソアート (2 3 6 8 9 g . 4 2 6 m mol) が 8 9 多 の収率で得られた。この構造は以下のデータより確認した。

IR (液原法): 3055, 2950, 2928, 2851, 1760,
1718, 1690, 1620, 1601, 1483,
1460, 1363, 1318, 1270, 1214,
1192, 1113, 1064, 1052, 1023,
1000, 972, 939, 843, 783, 712 cm<sup>-1</sup>
NMR (400 MHz, CDC1<sub>3</sub>, ð): 0.88 (3H, t, J=7.33Hz):
121 (6H, s): 1.25-1.39 (4H, m): 1.39
-1.50 (2H, m): 208-215 (2H, m):
234-247 (3H, m): 263-272 (1H, m):
318-325 (1H, m): 3.75 (3H, s):
384-391 (1H, m): 4.63 (1H, d, J=16.11 Hz): 4.68 (1H, d, J=16.11

フラニルプロピン酸メチルエステル (11804g、358mmol)を無水THF (15ml) 代溶かし、無水ピリジン (0.29ml, 3.58mmol)、無水DMSO (5ml)、トリフルオロ酢酸 (0.14ml, 179mmol)を加え、さらにDCC (1.48g, 7.16mmol)を加えて、富温で2時間提择した。反応混合物に炭酸カルンウム (1.16g, 11.6mmol)を加え、20 分間提择して放賞しておいた。

Hz) : 5.30-5.36 (1H, m) : 5.42-5.47 (1H,

次に水衆化ナトリウム(60gミネラルオイル
アイスパージョン:2148 mg、 5.37 mmo2)を
20世の無水下HFに耐倒し、2ーオキソーヘナナルホスホン酸ジメナル(1.1921g、6.37 mmo2)を5 = 4の無水THFに溶かして加え、アルゴン気流下五温で30分間液拌した。この反応組合物に、上記で作製したアルデヒドエステルの反応混合物の上配み被を氷冷下注射器で取り加えた。更に残強を無水THF(10世×2、5 = 4)で洗い、その上投み被も加え、反応混合物を宜函で10分間挽拌

m):6.67 (1H, d, J=15.13Hz):6.71-6.89 (3H, m):6.88 (1H, dd, J=15.13, 8.30Hz):7.25-7.34 (2H, m):7.44-7.58 (3H, m)

MASS (EI 法, m/e): 572 (M+)

#### 参考例 150

1 Sーオキソー2、5、6、7ーテトラノルー3、
3、4、4ーテトラデヒドロー4、8ーインターm
ーフエニレンPGI。メテルエステル、11ーアセタート (150)

アルゴン気流下、2 αーアセトキシー 1 βーヒドロキシメナルー 3 x β H, 8 b β H — 2, 3, 3 x, 8 b — テトラヒドロー 1 H — 5 — シクロペンタ(b)ペンソ

した後、数和塩化アンモニウム水溶液(50%)を 加え、酢酸エテル (50M×3)で抽出した。有機 潜を合わせて水(100㎡)、均和食塩水(100㎡) で沈い、無水気象ナトリクム (30g) で乾燥した 後、漁縮した。との残渣をカラムクロマトグラフ イー(シリカゲル:酢酸エチル/ンクロヘキサン -1:3)によつて精製すると、無色油状物の15 ーオキソー2, 5, 6, 1ーナトラノルー 3, 3, 4, 4ーナトラデヒドロー4。8ーインターmーフエニ レンPGIzメチルエステル、11ーアセタート (13821g, 326m mot)が915の収率で得ら れた。との構造は以下のデータより確認した。 IR(浓膜法): 2950, 2855, 2205, 1730, 1701, 1664, 1623, 1463, 1443, 1364, 1322, 1284, 1205, 1202, 1050, 1004, 981, 942, 870, 845, 786, 742 cm 1

NMR (400 MHz, CDC 13, 8):0.91 (3H, t, J=684Hz) :

特開昭62-265279 (160)

1.25-1.40 (4H, m) : 1.60-1.68 (2H, m) :
1.76 (3H, s) : 2.27-2.34 (1H, m) : 2.582.62 (3H, m) : 2.93-2.99 (1H, m) : 3.723.79 (1H, m) : 3.84 (3H, s) : 5.01-5.05
(1H, m) : 5.38-5.43 (1H, m) : 6.21 (1H,
d, J=1.611Hz) : 6.74 (1H, dd, J=6.3,
1.611Hz) : 6.84 (1H, t, J=7.33Hz) :
7.18 (1H, d, J=7.33Hz) : 7.23 (1H, d,
J=7.33Hz)

MASS (EI 法, m/.): 424(M+)

#### 参考例 151

16,18-ジメナル-18-オキソー2,5,6,7-ナトラノル-3,3,4,4-ナトラデヒドロー4,8-インターm-フエユレンPGIsメナルエステル、11-アセタート(151)

オキソーへプテルホスホン酸ジメテル(4725 mg、 1.89 mmol)を5 dの無水でHFに溶かして加え、 アルゴン気流下記温で30分間批拌した。との反 応逸合物化、上記で作数したアルデヒドエステル の反応混合物の上散み液を氷冷下注射器で取り加 えた。更に残骸を無水THF(5exx3)で洗い、そ の上世分液も加え、反応進合物を室風で20分間 提押した後、憩和塩化アンモニウム水溶液 (40 ul)を加えて、酢酸エナル(80××3)で抽出し た。有機順を合わせて水(100㎡)、地和煤 紀食塩水(100ml)で洗い、無水保酸ナトリウム (25g)で乾燥した後、濃縮した。との残渣をカ ラムクロマトグラフィー(シリカゲル:酢酸エナ ル/シクロヘキサン1:4)によつて材製すると、 16,16~ジメナルー15-オキソー2,5,6, 1ーテトラノルー3、3、4、4ーテトラデヒドロ ー4, 8ーインターmーフエニレンPGIsメテル エステル、11ーアセタート(435.5 mg, 1.03

A c O

アルゴン気流下、2 αーアセトキシー1 βーヒドロキシメテルー3 a β H, 8 b β H-2, 3, 3 a, 8 b ーテトラヒドロー1 H-5 ーシクロペンタ [b]ペンソフラニルプロピン酸メテルエステル (415.2 mg, 126 mmos) を無水でHP (7 ml) に溶かし、無水ピリジン (0.1 ml, 1.26 mmos)、無水DM80(25 ml)、トリフルオロ酢酸 (0.05 ml, 0.63 mmos)を加え、さらにDCC (390 mg, 1.89 mmos)を加えて、変温で3時間30分間提择した。反応混合物に炭酸カルシウム (410 mg, 410 mmos)を加え、20分間提择して放催してかいた。

次に水常化ナトリウム (60 がミネラルオイル デイスパージョン; 7 5.6 mg, 189 mmol)を10 耐の無水で日子に経済し、2,3-ジメナルー2ー

m mo 4) が 8-2 % の収率で得られた。 これを酢酸 エチル/ローヘキサン (1:20)で再結晶すると 無色針状晶が得られた。

m. p. 78~790

IR (KBr法): 2958, 2875, 2202, 1740, 1710, 1623, 1463, 1443, 1365, 1332, 1290, 1235, 1205, 1160, 1045, 1010, 983, 942, 870, 850, 784, 745, 701 cm<sup>-1</sup>

NMR (400 MHz, CDC1; , d): 0.89 (3H, t, J=7.32Hz);

1.13 (6H, s):108-1.18 (2H, m);

1.23-1.34 (2H, m):181-1.58 (2H, m):176 (3H, s):223-232 (1H, m):176 (3H, s):223-232 (1H, m):257-266 (1H, m):295-302 (1H, m):372-375 (1H, m):384 (3H, s):498-503 (1H, m):537 -5644 (1H, m):659 (1H, d, J=18.13Hz):680 (1H, dd, J=18.13,

特開昭62-265279 (161)

8.3Hz):6.83(1H, t, J=7.33Hz):
7.18(1H, d, J=7.33Hz):7.33(1H, d, J=7.33Hz)

MASS (EI法, m/e): 452 (M+)

#### 移为例 152

15-オキソー18-フェノキシー2,5,6,7, 17,18,19,20-オクタノルー3,3,4,4-テトラデヒドロー4,8-インターm-フエニレン PGI<sub>2</sub>メテルエステル、11-アセタート (152)

アルゴン気流下、2 αーアセトキシー1 βーヒ ドロキシメナルー3 a β H, 8 b β H - 2, 3, 3 a, 8 b - テトラヒドロー 1 H - 5 - シクロペンタ [b] ペンソフラニルプロピン娘メチルエステル(1.12 g,

限をあわせて水(50ml)、飽和食塩水(50ml)で 化い無水焼酸ナトリウムで乾燥した後濃縮した。 神られた油状物をカラムクロマトグラフィー(シ リカゲル:酢酸エデル/シクロヘキサン=1/9) によつて分解材料すると、15ーオキソー16ー フェノキシー2,5,6,7,17,18,19,20 ーオクタノルー3,3,4,4ーテトラデヒドロー4, 8ーインターmーフエニレンPGIsメテルエステ ル、11ーアセタート(870mg、1.89mmol) が55.85の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR (液煤法): 3340, 3080, 3030, 2955, 2940, 2860, 2220, 1740, 1710, 1630, 1590, 1495, 1470, 1445, 1435, 1380, 1340, 1300, 1240, 1210, 1055, 1015, 985, 945, 890, 870, 860, 790, 760, 695, 675 cm<sup>-1</sup>

NMR (90 MHz, CDC1, 8):1.74(3H, s):21-275

3.39 mmol)を無水THF(8 ed)に溶かし、無水DMSO(241 ed, 33.9 mmol)、無水ピリジン(0.082 ed, 1.02 mmol)、無水トリフルオロ酢像(0.079 ed, 1.02 mmol)及びD。C.C(1.05 g, 5.09 mmol)を加えて宝温で3時間検押した。

次に水聚化ナトリウム(60 5ミネラルオイル
デイスパージョン: 0.20 4g, 5.09 mmol)を10
mlの無水THFに懸滴し、2ーオキソー3ーフェノ
キシープロピルホスホン限ジメチル(1.31g,509
mmol)を5 mlの無水THFに移かして加え、アル
ゴン気流下状冷下にて30分間投搾した。この反応
進合物に、前記で合成したアルデヒドエステルの反応
応液の上型みを注射器で取り、氷冷下にて加えた。
渋液を無水THF(5 ml×3)で洗いその上避み液も
加え盟弘で10分間撹拌した。反応液を酢酸にて
中和した浸機縮し、残液に酢酸エチルを加えた。析
出した洗機縮し、砂液に酢酸エチルを加えた。析
出した洗機をデ消し、酢酸エチルで洗い、水30 ml
を加え、酢酸エチル(40 ml×3)で抽出した。有機

(2H, m): 295 (1H, m): 36-385 (1H, m): 383 (3H, s): 4.70 (2H, s): 5.00 (1H, q, J=5.6Hz): 5.36 (1H, m): 6.54 (1H, dd, J=0.8, 15.7Hz): 6.69-7.11 (7H, m): 7.20-7.40 (2H, m)

MASS (EI 法): 462 (M+)

#### 经考例 153

1 6 - メチル- 1 5 - オキソー 1 6 - フエノキ シー 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル 3, 3, 4, 4 - テトラデヒドロー 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG 『2 メテルエステル、1 1 -アセダート (153)

153

# 特開昭62-265279 (162)

アルゴン気流下、24-アセトキシー18-ヒ ドロキンメテルー3 a 月日、8 b 月日-2、3、3 a、 8 bーテトラヒドロー1 H - 5 - シクロペンタ[b] ペンソフラニルプロピン飲メチルエステル(1.09 g, 3.30 mmol)を無水TRF(124)に溶かし無 水DMSO (5.0 ml, 70.8 mmol)、無水ピリクン (0.5 of, 3.7 1 m mol) 、無水トリフルオロ酢酸 (0.14 ml, 1.82 mmol), DCC (1.10 g, 5.33 m mod)を0℃で加えて、富温で2時間推拌した。 次に水素化ナトリウム(60gミネラルオイルデ イスページョン I 0.24g, 6.00mmos) を無水 T月F (5ml) 化酸強させ、3ーメテルー2ーオヤ ソー 3 ーフエノキシアテルホスホン酸 ジメテル (1.70g, 5.94 mmos)を無水THP(12mf)に溶 かしてアルゴン気流下0℃で加える時間半提押し た。上記で作製したアルデヒドエステルの反応洗 合物を注射器でとつて加えた。更に残液を無水 THF (3ml)で3団洗浄して加え、金温で30分間

IR (KBr法): 2980, 2940, 2205, 1738, 1708,
1633, 1598, 1486, 1468, 1436,
1378, 1336, 1285, 1232, 1202,
1155, 1057, 1007, 977, 939, 889,
869, 853, 822, 794, 759, 749, 727,

NMR (100 MHz, CDC 3, 8):152(3H, s):156(3H, s):1.70(3H, s):1.94-2.70(2H, m):
270-302(1H, m):347-2.73(1H, m):
382(3H, s):4.79-5.10(1H, m):5.10
-5.38(1H, m):6.50-7.40(10H, m)

699, 632, 612 cm

MASS (EI 法 m/.): 488 (M+)

(以下介白)

提拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水 **春被(10㎡)を加え、酢酸エチル(50㎡×4)で** 抽出し、ついで酢酸エテル樹を水(50g) および 飽和食塩水 (50ml)で洗い、無水硬酸ナトリウム で乾燥機能した。その残渣からカラムクロマトグ ラフィー(シリカゲル:酢食エテル/シクロヘキ サンー1:2)を用いて副生成物を除去した。と の油状物をカラムタロマトグラフィー(シリカゲ ル:昨歳エテル/シクロヘキサン=1:5)で分 **解務製すると、純粋な16ーメテルー18ーオキ** ソー1 6 - フェノキシー 2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ペプタノルー8,8,4,4ーテトラデヒド ロー4、8ーインターローフエニレン PG Is メテル エステル、11ーアセタート(11421g、234 mmo &)が7 0.8 がの収率で得られた。との構造は 以下のナータにより確認した。

m. p. 185~1885C(酢酸エチルメンクロヘ キサンから再結晶、白色針状結晶)

#### 突炮例 1

2.5.6.7 - テトラノル-4 - オキサ・4. 8 - インターm - フエエレンPGI, メチルエス テル(154) およびその15 - エピ体(155)

15-オキソ - 2 . 5 . 6 . 7 - テトラノル -1 - オキサ - 4 . 8 - インタ - m - フエュレン

# 特開昭62-265279 (163)

PGI2メナルエステル、11-アセタート(470

W. 1.09 mmol)をメタノール(20 元)に否か

し、この溶液に三塩化セリウム・7水和物(528

W. 1.42 mmol)を加え、0℃に冷却し、水素化

水ク素ナトリウム(50 PM、1.31 mmol)を加え

た。0℃で10分間撹拌した後、飽和炭酸水素ナ

トリウム水溶液(5元)を加え、凝縮した。残液

に即腰エナルを加えて生じた沈殿を沪逃し、沈殿

を酢酸エナルで3回流い、戸液を合わせて、水、

飽和食塩水で洗つた。無水洗腰マグネシウムで乾

体後鏡鎖すると470 PMの油状物が得られた。

次にアルゴン宮田気下で、この抽状物を無水メタノール(10%)に溶かし、ナトリウムメトキッドのメタノール溶板(5.22規定、0.10%、0.545mmol)を加え、窓區で2時間撹拌した。この反応溶液を酢酸で中和し、湯越後、水(20%)を加え、酢酸エテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水乾酸マグネシウムで乾燥後

よ(シリカゲル:酢酸エチルノシクロへキサンー 6 / 1)で分離精製すると、低低性の留分として 白色結晶の 1 5 - エピー 2 、 5 、 6 、 7 - ナトラ ノルー 4 - オキサー 4 、 8 - インターmーフェニレンPG I 2 メテルエステル ( 1 6 8 時、 Q 4 3 mmol 、収率 3 9.5 %)がよび高低性の留分として白色結晶の 2 、 5 、 6 、 7 - ナトラノルー 4 - オキサー 4 、 8 - インターmーフェニレンPG I 2 メテルエステル ( 1 4 1 時、 Q 3 6 mmol 、収率 3 3 1 %)が得られた。これらの構造は以下のデータにより確認した。 2 、 5 。 6 、 7 - ナトラノルー 4 - オキサー 4 、 8 - インターmーフェニレンPG I 2 メテルエステル m.p. : 9 8 - 9 8 5 で(酢酸エナルより再結晶)

激和した。得られた残渣をメルク社ローバーカラ

m.p. : 98 - 98 5℃(酢酸エナルより再結晶) IR(KBr法): 3400,2970,2940, 2870,1740,1620, 1490,1470,1440,

1 3 8 0 . 1 3 1 0 . 1 2 8 0 .
1 2 7 0 . 1 2 5 0 . 1 2 0 0 .
1 1 1 0 . 1 0 8 0 . 1 0 3 0 .
1 0 1 0 . 9 9 0 . 9 6 0 . 9 3 0 .
9 0 0 . 8 7 0 . 8 4 0 . 8 1 0 .
7 7 0 . 7 3 0 . 7 0 0 . 8 2 0 .

NMR ( 4 0 0 MHz . CDC 1 3 . 8 ) : 0.9 1

(3H.t.J-68Hz);

1.25~1.45(6H.m);

1.45~t.85(2H.m);

1.95~20(1H.m);

205(1H.ddd.J-54.

88.13.7Hz); 235~

240(1H.m); 245

(1H.q.J-84Hz);

265(1H.ddd.J-

6.4 . 7.3 . 1 3.7 Hz ) :

3.46 (1H.t.J-8.4 Hz): 3.79 (3H.s): 3.85~3.95 (1H.m): 4.05~4.15 (1H.m): 4.72 (2H.s): 5.20 (1H.ddd.J-5.4. 7.3.8.4 Hz): 5.55~ 5.7 (2H.m): 6.7~6.8 (3H.m)

MASS(EI法、m/e):390(M<sup>+</sup>) 元素分析

計算値(C22H30O6として) 実測値
C: 67.67 C: 67.42
H: 7.74 H: 7.64
15-エピー2.5.6.7-チトラノルー4
-オキサー4.8-4ンチーmーフェニレン
PGI2メチルエステル
m.p. 64~65℃(エーテルノへキサンから

# 特開四62-265279 (164)

(1H.dt.J-65.

#### 再结品)

IR(KBr法):3350.2940.2870.
1760.1740.1620.
1590.1490.1460.
1440.1370.1280.
1220.1190.1120.
1020.960.890.
850.790.780.760.

NMR (400 MHz, CDC 1<sub>3</sub>, 8): 0.90 (3 H.

t. J = 6.6 Hz); 1.25 ~

1.5 (5 H.m); 1.5 ~

1.65 (2 H.m); 1.65 ~

1.7 (1 H.m); 1.9 ~

1.95 (1 H.m); 2.07

(1 H.ddd.J=50.

83.13.7 Hz); 2.45 ~

# 1 2 7 Hz); 2 5 1 (1 H. t. J = 2 4 Hz); 2 7 9 (3 II. s); 2 9 ~ 4 0 (1 H. m); 4 1 ~ 4 2 (1 H. m); 4 7 2 (2 H. s); 5 2 2 (1 H. ddd. J = 5 0 . 6 5 . 8 4 Hz); 8 6 ~ 2 7 8 (2 H. m); 6 7 3 (1 H. dd. U = 1.5. 7 5 Hz); 6 7 7 (1 H. t. J = 7.5 Hz); 6 8 2 (1 H.

MASS(EI法、m/e): 390(M<sup>+</sup>) . 高分簿記マススペクトル 計算低(C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>8</sub>・M<sup>+</sup>) 390.2042

390.2046

突施例 2

疾漢隹(M<sup>+</sup>)

# 2 . 5 . 6 . 7 - テトラノルー 4 - オキサー 4 .

255(1H,m); 262

8-428-m-7x=V2PGI2 (156)

2,5.8.7-テトラノル・4-オキサー4.8
8-1ンターm-フェニレンPGI2メテルエステル(110号、0.28mmel)をメタノール(10配)に落かし、この溶液に1規定の水酸化ナトリウム水溶液(1.5配・1.5mmel)を加え窒盛で2時間撹拌した。反応混合物を混縮し、幾億に水(10配)を加え、1規定塩酸にてpH-4とし、酢酸エテルで3回抽出した。有機温を合わせて、熱和食塩水で洗い、緑水酸酸マクネシウムで乾燥後碌碌すると101号の租結品が得られた。この

租結晶を酢酸エチルで再結晶すると白色結晶の2. 5.6.7ーナトラノルー 4ーオキサー 4.8ー 1ンターmーフエニレン PG I<sub>2</sub> (82%、0.22 mmol)が77.9%の収率で得られた。この構造 は以下のデータにより確認した。

M.P. 1 4 4 ~ 1 4 4 5 T

IR(KBr法): 3400,2930,2860,
1770,1610,1890,
1490,1460,1430,
1290,1200,1120,
1080,1010,970,
940,860,790,760,
720,710cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs.DMSO-d<sub>6</sub>.8):0.88
(3H.t.J-6.4Hs);
1.2~1.5(8H.m);
1.65~1.75(1H.m);
2.16(1H.q.J-8.0

特開昭62-265279 (165)

m); 3.35~3.45(1H.m);
m); 3.7~3.8(1H.m);
3.9~4.0(1H.m);

Hz); 24~26(1H,

4.84(2H.a):455~ 4.7(1H.m);48~ 4.9(1H.m);507 (1H.q.J-7.5Hz);

() H. dd. J = 8.0. 1 S. 4 Hz); 6.70(3 H.

62,164Hz);561

MASS(EI法、m/e):376(M<sup>+</sup>) 两分解能マススペクトル

計算效(C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>.M<sup>+</sup>) 375.1886 突測値(M<sup>+</sup>) 376.1863

#### 夹施例 3

シウムで乾燥後濃縮すると 1 1 2 町の租結品が得られた。この租結品を酢酸エチルで再結品すると、日色結晶の 1 8 - エピー 2 、5 、6 、7 - テトラノルー 4 - オキサー 4 、8 - インターローフエニレン PG I 2 (8 2 町、0.2 2 mmol)が 7 0.4 %の収率で得られた。この構造に以下のデータにより確認した。

M.P.: 138~1385 T

IR(KBr法): 3470.2950.2920.
2850.1740.1710.
1620.1590.1490.
1460.1420.1370.
1360.1320.1280.
1190.1160.1120.
1080.1020.950.

4 9 0 cm -1

18-エピー2、5、6、7-ナトラノル-4 - オキサー4、8-インターm-フエニレン PGI<sub>2</sub>(157)

15-エピー2、5、6、7-テトラノルー4
- オキサー4、8-インターm-フェニレンPGI2
メテルエステル(120号、0.31mmol)をメ
メノール(10m4)に添かし、この溶液に1規定
の水酸化ナトリウェ水溶液(1.5m/、1.5mmol)
を加え電画で2時間撹拌した。反応混合物を汲縮
し、幾度に水(10m1)を加え、1.5元塩酸にて
pH=4とし、酢酸エナルで3回抽出した。有液
服を合わせて飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネ

NMR ( 4 0 0 MHz . DMSO-da . 8 ) : a 8 7 (3H.t.J=6.7Hz): 1.2~1.5 (8H.m); 1.6~1.8(1H.m): 216 (1H.q, J-80 Hz); 24~26(1H. m); 335~345( 1 H.m): 3.7~38( 1 H . m ) : 3.9~40 ( 1 H . m ) : 4 6 3 ( 2 H . .); 455~47(1H. m); 48~49(1H. m); 5.07(1H.q. J = 7.6 Hz ); 5.47 ( 1 H , d d . J - 5.9 , 1 5.4 Hz): 5.62 (1 H. dd. J = 8.0 , 1 5.4 Hz );

5.65~5.8 (3H.m)

# 待開昭 62-265279 (166)

MASS(EI法、m/•):376(M<sup>+</sup>) 元素分析

計算値(C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>8</sub>として) 実別値

C : 6 7. 0 0

C: 6 6 6 1

H: 7.50

H: 7.49

# 夹加例 4

20 m - ホモー 2 . 5 . 6 . 7 - テトラノルー 4 - オ + サ - 4 . 8 - インター m - フエニレン PG I<sub>2</sub> メナルエステル ( 1 5 8 ) およびその 1 5 - エビ体 ( 1 5 9 )

で洗つた。無水原菌マダキシウムで乾燥後、醤油 した。

次に得られた油状物をアルゴンお田気下で無水メタノール(30㎡)に形かし、この溶液にナトリクムメトキンドのメタノール溶液(322規定、033㎡、170mmol)を加え、豊温で20時間没拌した。この反応板を静設で中和し、濃離後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を趋和衰退水で洗い、無水液酸マグネンウムで乾燥し、濃縮した。得られた残液をメルク社ローパーカラム(シリカゲル:酢酸エチルノンクロヘキサン4:1)で分離精製すると低低性の留分として日色結晶の15-エピー20まーホモー2・5・6・7-アトラノルー4・オキサー4・8-1ンダーア・フィー4・オ・ナー4・8・1ンダーフ・ナータノルー4・オ・ナー4・8・1ンダーフ・ナータノルー4・オ・ナー4・8・1ンダーフ・ナータノルー4・オ・ナー4・8・1ンダーフ・アトラノルー4・オ・ナー4・8・1ンダーフ・ア・フィーオ・ナー4・8・1ンダーフ・ア・フィーオ・ナー4・8・1ンダーフ・ア・フィーオ・ナー4・8・1ングー

HO OH OHO

1 5 9

15 - オキソー20s - ホモー2、5、8、7
- ナトラノルー4 - オキサー4、8 - インターm
- フエニレンPGI2メテルエステル、11-ペン
ゾアート(1.72g、3.40 mmol)をメタノール
(70 xi) に移かし、この溶液に三域化セリウム
7 水和物(1.65g、4.42 mmol)を加えて、20℃に冷却し、水果化ホウ素ナトリウム(51.5

>>> 1.35 mmol)を加えた。- 20℃で20分間
役拌した後に、飽和炭酸水果ナトリウム水溶液
(35 xi)を加え、砂箱した。残渣に酢酸エテル
を加えて、生じた洗験を产過し、洗験物を酢酸エテルで3回洗い、产液を合わせて水、飽和魚塩水

m-フエニレンPGI2メテルエステル(596号、 148mmol、収率434号)が得られた。これら の構造は以下のデータにより確認した。 204-ホモー2、5、6、7-テトラノルー4 -オキサー4、8-インターm-フエユレンPGI2

m・p・9 5.8~9 6 ℃ (酢酸エチルノヘキサンから再放品)

メチルエステル

IR(KBr在): 3300.2950.2920.
2850.1750.1620.
1590.1480.1450.
1430.1370.1320.
1290.1220.1190.
1180.1110.1060.
1030.970.950.
950.920.890.860.

#### 特開昭62-265279(167)

```
NMR (400MHz.CDC1, . 8): 090 (3H.
                                             6.8 (3 H . m)
           t . J = 6.8 Hz): 1.2~
                                MASS(EI法、m/·):404(M+)
           1.7 (10H.m); 1.85
                                兄素分析
           ~1.95(1H.m);
                                計算値 (C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>8</sub>として) 契測値
           205(1H.ddd.J-
                                  C: 6 8 2 9
                                                     C: 6 & 1 2
                                  H: 7.97
           49.84,139Hz);
           2 2 5 ~ 2 3 5 (1 H . m);
                                18-エピー208-ホモー2,5,6.7-
           2 4 8 (1 H . q . J + & 3 ナトラノルー 4 - オキサー 4 . 8 - インターm
           Hz); 265(1H.dt.
                               ーフエニレンPGI2メチルエステル
           J - 6.8 . 1 2 9 Hg ) :
                                m.p. 9 2 5~9 3℃ (酢酸エチルノヘキサン
           347(1H.t.J-83
                               から再結乱)
           Ha); 3.79(3H.a); IR(KBr法); 3250.2930,2860.
            385~40(1H.m);
                                           1750.1620.1590.
            41~42(1H.m);
                                            1490,1460.1440.
            472(2H.a):520
                                            1430.1380.1310.
            ( 1 H . ddd . J = 4 9 .
                                            1300,1230,1190.
            68,83Hz): 686~
                                           1110,1080,1040.
            5.7 (2H.m); 6.7~
                                            1000.980,960.
            890.860.830.810.
                                              H2): 56~57(2H.
            680,650,580.540.
                                              m): 673(1H.dd.
            4 8 0 cm 1
                                               J = 1.5, 7.3 Hz); 6.7 7
NMR (400MHz, CDC138): 0.89 (3H.
                                              (1H.t.J-7.3Hz);
                                               6.82 (1 H . d . J = 7.3
            t . J = 6.8 Hz): 1.2~
            1.7 ( 1 1 H . m ); 1.8
                                              Hz)
                                 MASS(EI法、mノ・):404(M<sup>+</sup>)
            ~ 1.9 ( 1 H . m ); 2 0 8
                                  元素分析
            (1H.ddd.J-49.
            83.137Hz); 245
                                  計1X値(C23H32Ogとして) 契副値
            ~ 2 5 5 ( 1 H . m );
                                     C: 6 8 2 9
                                                     C: 6 8 0 9
                                    H: 7.97
            2.62(1H,dt.J-
                                                 H: 7.97
            6.8.13.7 Hz):3.51
                                突施例 5
            (1H.t.J-85Hs):
                                  201-ホモー2,5,6,7ーテトラノルー
            3.7913H. .); 39~
                                  4-オキサー4.8-1ンターmーフエニレン
            4.0 ( 1 H . m ) ; 4.1~
                                  PGI2 (160)
            4.2(1H.m):4.72
            (2H.s); 5.22(1H.
            ddd. J - 49.68.85
```

# 特開昭62-265279 (168)

о О Соон

1 6 0

20 m - ホモー2.5,6,7-テトラノルー4-オキサー4.8-1ンターm-フェコレンPG I 2 メテルエステル(230 PM、0.57 mmol)をメタノール(20 MM)に静かし、この善液に1 規定の水酸化ナトリウム水溶液(3 MM。3 mmol)を加え、富温で3時間投搾した。及応及台物を微励し、残液化水(15 MM)を加え、1規定塩酸化てpB+4とし、酢酸エテルで3回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネンウムで乾燥後、衝射すると214 MMの利給品が初られた。この塩結品を酢酸エテルで再給品すると自色結晶の20mm・モー2,5,5,7

245~26(1H.m);

235~245(1H.m);

265~28(1H.m);

29~40(1H.m);

455~465(1H.m);

463(2H.s); 48~

49(1H.m); 507

(1H.q.J-7.3Hz);

548(1H.dd.J
6.3.151Hz); 5.61

(1H.dd.J-80.

MASS(EI法、mノ e ): 3 g 0 (M<sup>+</sup>) 高分解記マススペクトル

計算值(C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub> . M<sup>+</sup> ): 3 9 0.2 0 4 2 実例値 (M<sup>+</sup> ) 3 9 0.2 0 1 2

突旌例 6

ーナトラノルー4ーオキサー4.8ーインターm ーフエニレンPGI<sub>2</sub> (161号、Q41mmol) が720%の収率で得られた。この構造は以下の データにより確認した。

m.p. 1 3 6 ~ 1 3 7 C

IR(KBr法): 3380.2940.2870,
1770.1780.1620.
1595.1490.1460.
1440.1300.1200.
1170.1120.1080.
1030.990.970.
950.890.850.840.

NMR (400MHz.DMSO-d<sub>6</sub>.8): 0.8~
0.9(3H.m); 1.2~
1.5(10H.m); 1.65~
1.75(1H.m); 2.16
(1H.q.J-80Hz);

1 5-エピー20 8-ホモー2, 5, 6, 7-ナトラノルー4-オキサー4, 8-1ンターm -フエニレンPGI2(161)

1 6 1

15-エピー20 a-ホモー2.5.6.7ー

ナトラノルー4-オキサー4.8-インターロー
フエニレンPGI2メチルエステル(350円、
0.87 mmol)をメタノール(20 ms)に溶かし、
この形板に1規足の水酸化ナトリウム水溶液(3 ms, 3 mmol)を加え、重温で3時間撹拌した。
反応流台物を過縮し、投流に水(15 ms)を加え、
1規定塩酸にてpH-4とし、酢酸エチルで3回
抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗い、

#### 特開昭62-265279 (169)

無水残取マグネシウムで乾燥後、濃粒すると 2 7 8 砂の組結晶が得られた。この組結晶を酢酸エナル で再結晶すると、白色結晶の 1 5 - エピー 2 0 a -ホモー 2 。 5 。 6 。 7 - テトラノルー 4 - オキサー 4 。 8 - インターm - フエニレン PG I<sub>2</sub> ( 2 2 4 砂、 0.5 7 mmol)が 5 6.0 %の収率で得られた。 この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 136.5~137.5°C

IR(KBr法): 3380,2960,2930,

1620.1600.1490.

1460.1480.1380.

1360.1320.1280.

1 2 7 0 . 1 2 0 0 . 1 1 7 0 .

1 1 3 0 . 1 0 7 0 . 1 0 3 0 .

1010.960.930.

890,880,850.830.

800.780.740.720.

6.65~6.8(3H.m)

MASS(EI法、m/e):390(M<sup>+</sup>)

元素分析

計算値(C<sub>22</sub>H<sub>00</sub>O<sub>8</sub>として) 実測値

C: 6 7. 6 7

C: 6 7.5 5

H: 7.74

H: 7.82

#### 突施例 7

1 6 - メナル- 2 . 5 , 6 . 7 . 1 8 . 1 9 .
2 0 - ヘプタノル- 4 - オキサー 4 , 8 - 4 ン
ターm - フエニレンPGI<sub>2</sub> メナルエステル
(162) およびその1 5 - エピ体(163)

810,580 cm 1

NMR ( 4 0 0 MHz . DMSO-da . 8 ) : 0.8 6

(3H.t.J-68Hz);

12-15 (10H.m):

L 7 0 ( 1 H . ddd , J =

& 9 , 9 8 . 1 2 9 Hx );

216(1H, q, J-83

Hz); 245~2011H.

m): 335~345(1H.

m): 175~185(1H.

m): 39~40 (1H.m);

455~465(1H.m);

483 (2H. a): 475~

485(1H.m); 50~

5.1(1H.m); 5.47

( 1 H , d d , J - 6 1 .

154Hz); 56111H.

dd.J - 83.15.4 Hx):

16-メテル-15-オヤソー2.5.6.7.

18.19.20-ヘブタノルー4-オヤサー4.

8-1ンターm-フェニレンPGI2メテルエステル、11-ベングアートじ1779、3.81mmol)をメタノール(70㎡)に辞かし、この密核に三塩化セリウム・7水和物(1.859、495mmol)を加え、-25℃に冷却し、水果化ホウ累ナトリウム(877円、1.62mmol)を加えた。-25℃で1時間撹拌した後に、飽和炭酸水果ナトリウム水形液(20㎡)を加え、濃縮した。投資に酢酸エテルを加えて、沈酸を产過し沈酸物を即酸エテルで3回洗い、产液を合わせて水、飽和食塩水で洗つた。無水洗酸マグネシウムで乾燥後、温縮した。

次に得られた油状物をアルゴン労囲気下で無水 メタノール (30 %) ) 化溶かし、この溶液にナト リウムメトキンドのメダノール溶液 (5.2 規定、 0.3 d x 3、1.9 0 mmol ) を加え、盆面で 2 0 時

# 特開昭 62-265279 (170)

間提拌した。この反応放を酢酸で中和し、漁館後、 水を加え、前曜エテルで抽出した。有機層を負和 食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃 縫した。役られた残渣をメルク社ローパーカラム ( シリカゲル:酢酸エテルノシクロヘキサン= 4 :1)で分階税製すると低低性の貿分として白色 結晶の16ーメナルー15ーエピー2、5、8、 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 - ヘプタノナルー 4 - オキ サー4.8-1ンターmーフエニレンPGI:メテ ルエステル(653号、1.80 mmol、収率47.3 %)および高価性の智分として日色結晶の 1 6 -メチルー2、5、6、7、18、19、20~~ プタノルーリーオキサーリ、8 - インメーローフ エニレンPGI2メチルエステル(510号、 1.4 1 mmol、収率 3 7.0 %) が得られた。これ らの構造は、以下のデータにより確認した。 16-1+1-2.8.6.7.18.19. 20-ヘプタノルー4ーオキサー4,8-1ンタ

-m-フエユレンPGI。メチルエステル m.pl31~132℃(酢酸エチルから再結晶) IR(KBr法): 3300.2960.2900. 1760.1740.1620. 1590.1480,1460. 1380.1300.1240. 1210.1190.1180. 1120.1080.1030. 1010.980.980. 900.860.850.830. 790.760.730.880. 810.650.360cm-1 NMR ( 4 0 0 MHs . CDC1 2 . 8 ) : 0.9 8 (3H.d.J-66Hz); 0.97(3H.d.J-6.6 Ha): 165~18(1H, m): 20~21(1H.m); 204(1H.m.ddd.

J-83,88,188Hz):
246(1H,q,J-88

Hs):25~26(1H,

m):266(1H,ddd,

J-64,73,188Hz);

346(1H,t,J-85

Hs);279(3H,z);

385(1H,t,J-66

Hz);392(1H,dt,

J-64,85Hz);472

(2H,z);519(1H,

ddd,J-53,73,

85Hz);55~57

(2H,m);67~68

C : 6 6.2 8

MASS(E[法、m/s) 3 6 2 (M<sup>+</sup>) 元素分析

計算値(C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>として) 異別値

1460.1440.1410.
1390.1360.1300.
1290.1280.1200.
1180.1120.1070.
1040.970.940.
900.890.860.840.

C : 6 6.4 8

# 特開昭62-265279 (171)

NMR (400MHz . CDC 13 . 8 ) : 0 9 4 (3 H . d . J = 6.8 Hz): 0.98 (3H, d, J-68 Hz):1.55~1.65(1H, m); 1.7~1.9(2H, m): 208(1H, ddd. J-62,86,138Hz); 245~255(1H,m); 283(1H, ddd, J-6.4 , 7.3 , 1 3.8 Hz ); 3.52(1H.t.J-8.5)Hz): 279(3H, s); 39~40(2H.m): 472(2H, a); 5.2 s ( 1 H . d d d . J = 5.2 . 7.3 , 8.5 Hz ) ; 5.6~ 5.7 5 (2 H . m ): 6.7 3

16-17~2,5,6,7,18,19, 20-ヘプタノルーリーオギサーリ、8-1ンタ - m -  $\mathcal{I}$   $\mathcal{I}$  =  $\mathcal{I}$   $\mathcal{I}$  +  $\mathcal{I}$  + 叫、 Q 6 1 mmol )をメタノール (1 2 0 ml) に 裕かし、この俗核に1規定の水関化ナトリウム水 溶板(3ml、3mmol)を加え、窓温で3時間提 搾した。 反応退合物を機縮し、残盗に水(15㎡) を加え、1規定塩酸化てpH-4とし、酢酸エテ ルで3回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩 水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃雄 すると219時の粗結晶が得られた。この粗結晶 をエタノールノ酢酸エチルで再結晶すると日色結 BO16-++~-2,5,6,7,18,19, 20-ヘブタノナルーもーオキサー4、8-1ン ターmーフエニレンPGI<sub>2</sub> ( 1 5 8 形)、 0.4 5 mmol)が74.7%の収率で得られた。この意治 は以下のゲータにより確認した。

(1H.dd.J-L5.

 $m \cdot p \cdot 1 + 0 \sim 1 + 1 \%$ 

7.8 Hz ): 6.7 7 (1 H . t . J = 7.8 Hz ): 6.8 ~ 6.8 5 (1 H . m )

MASS(EI法、m/e):362(M<sup>+</sup>)

元累分析

計算値(C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>として) 突阈値

C: 6 6.2 8

C : 6 6.1 7

H: 7,23

H: 1.2 6

# 突施例 B

1 6 - メチルー 2 , 5 , 6 , 7 , 1 8 , 1 9 ,
2 0 - ヘプタノルー 4 - オキサー 4 , 8 - 4 ン
ターm - フェニレン PG I 2 ( 1 6 4 )

1 5 4

IR(KBr在): 3370,2960,2930,
1770,1750,1815,
1590,1490,1460.
1430,1380,1290.
1250,1200,1110.
1080,1030,1010,
970,950,890.880,
790,760,730,710.

NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 8):0.86
(3H, d, J = 6.8 Hz);
0.88(3H, d, J = 6.8)
Hz):1.55~1.65(1H,
m):1.71(1H, ddd,
J=3.9,9.8,13.2 Hz);
218(1H, q, J = 7.9)
Hz):245~255(1H,
m):335~345(1H,

# 特開昭62-265279 (172)

m); 265~28(2H.

m):455~465(1H.

m):464(2H.a);

48~49(1H,m);

5.0 ~ 5.1 (1H, m);

5.46 (1 H, dd, J = 6.6 ·

154Hs): 561(1H.

dd, J - 7.9 . 1 5 4 Hz);

665~675(3H,m)

MASS(EJ法、m/e):348(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算値 (C19H24O4, M<sup>+</sup>) 348.1573

疾**刻**值(M<sup>+</sup>)

3 4 8.1 5 8 8

#### 突施例 9

16-メナル-15-エピ-2,5,6,7, 18,19,20-ヘプタノル-4-オキサー 4,8-1ンターm-フエニレンPGI(185)

た。この租結品をエタノールで再結品すると白色 結品の16-メチルー13-エピー2,5,4, 7,18,19,20-ヘブタノルー4-オキサー 4,8-1ンターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>(160 時、0.46 mmol)が59,5%の収率で得られた。 この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 1 4 8 ~ 1 4 9 T

IR(KBr法): 3360,2960,2930.

2890.1740,1710,

1820.1590.1490.

1460.1425.1360.

1 3 2 0 . 1 2 8 0 . 1 2 5 0 .

1200,1070,1020.

1010.990.960.

940.890.860.810.

790.780,740.720.

600.570.480cm-1

NMR ( 4 0 0 MHz. DMSO-dg. 8 ): 0 8 5

16-メナル-18-エピー2.5,6.7.

18.19,20-ヘブタノルー4-オキサー

4.8-1ンターmーフェニレンPGI2メナルエスナル(280時、0.77mmol)をメタノール
(20%)に形かし、この溶液に1 規定の水酸化ナトリウム水溶液(3%、3mmol)を加え、設置で3時間慢拌した。反応混合物を通路し、残液に水(15%)を加え、1 規定塩酸にてpH-4とし、酢酸エナルで3回加出した。可根層を合わせて、飽和食塚水で洗い、添水硫酸マグネンウムで乾燥後、癌糖すると269時の短結晶が得られ

(3H, d, J= 68Hs): 086 (3H.d.J-68 Ha): 1.55~1.75(2H. m):219(1H,q.J - B 3 Hz ) ; 2 4 5 ~ 2 5 5 (1H.m): 342(1H. t : J - 8 8 Hs ) : 2 7 ~ 18(2H.m):46~ 465 (1H.m): 464 (2H. 4): 48~485 (1H.m); &0~&1 (1H.m): 847(1H. dd. J - 5.9 , 1 5.6 Hs ); 5.52(1H.dd.J-83 1 5 6 Hz ) : 6 6 5 ~ 6 8 (3H.m)

MASS(EI法、m/e): 3 4 8 (M<sup>+</sup>) 元素分析

# 特開昭62-265279 (173)

計算値(C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>として)

実測値

C: 8 5.8 0 C: 6 5.2 0

H: 6.9 4

H: 6.9 4

(以下介白)

## **実施例 10**

16,16-ジメチル-2,5,6,7,18, 19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インタ・m-フエニレンPGI、メチルエステル (166)とそのエピ体(167)

16.16-ジメデル-15-オキソー2,5,6,7,18,19,20-ヘデタノル-4-オ

キサ・4.8-インタ・ロ・フェエレンPGIx メテルエステル・11-アセタート(1.58, 4.46 mmole) をメタノールに紹かし、批拌しな がら、三塚化セリウム・7水和物(1.768. 4.7 mmole) を加えて海かした。この混合煎液を

一10℃に冷却し、水業化水ク素ナトリウム (58.3 叫。1.54 mmol)をゆつくり加え、そのまま20分別提择した。この反応溶液を0℃にもどし、均和炭酸水業ナトリウム水溶液(15 ms)を加え、炉退速、炉液を砂縮した。優端残骸に水(20 ms)を加え、酢酸エテル(50 ms×2回)で抽出し、酢酸エチル磨を水(20 ms×1回)及び飽和食塩水(20 ms×1回)で焼い、無水飢餓ナトリウムで乾燥後、機縮すると緑色の油状物(1.628)が得られた。

次にとの油状物をアルゴン雰囲気下で無水メメ ノールに溶かし投拌しながらナトリウムメトキシ ド(5.22 N.0.19 al.0.97 mmol) を加え、 室磁で2.5 時間提拌した。この反応溶液を酢酸で 中和し、繊縮後水20 ml)を加え、酢酸エチル (50 ml×2回)で抽出し、酢酸エチル階を水 (20 ml×1回)及び飽和食塩水(20 ml×1回) で洗い、無水碗酸ナトリウムで乾燥後、旋縮した。 機線機密をメルク社ローパーカラム(シリカゲル: 部段エテル/シクロヘキサンー2/1)で分離 精製すると、低極性の質分の16、16-ジメケル-15-エピー2、5、6、7、18、19、20-ヘプタノル-4-オキサー4、8-インターエーフエニレンPGI2メテルエステル(収量 536号、1.43 mmo2、収率36.7%)及び高低性の質分の16、16-ジメテル-2、5、6、7、18、19、20-ヘプタノル-4-オキサー4、8-インターエーフエニレンPGI2メテルエステル(収置559号、1.49 mmo2、収率38.3%)が得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

1 6 , 1 6 - ジメナル - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インタ - m - フエニレン P G I 。メナルエステル m.p. 1 5 3.3 ~ 1 5 4.8 ℃ ( 再結晶俗談:即以エチル/ n - ヘキサン - 3 / 2 )

# 特開昭62-265279 (174)

IR(KBr法) 3320,2960,2930,2870,
1765,1615,1590,1485,
1465,1440,1425,1375,
1360,1300,1240,1220,
1195,1160,1125,1090,
1075,1045,1000,975,
950,895,860,830,785,

755,725,710,680,645cm

NMB(400MHz,CDC13,8): 0.93(9H,e):

1.5-2,2(3H,m);2.46(1H,q,J-8.3

Hz);2.6-2.7(1H,m);3.46(1H,t,J

-8.3Hz);3.77(1H,d,J-6.3Hz);

3.79(3H,e);3.8-4.0(1H,m);4.72(2H,e);5.1-5.3(1H,m);5.6-5.8(2H,m);

MASS(E1法, m/•):376(M<sup>+</sup>) 元準分析値

6.7-6.9(3H.m)

#### 700cm-1

NMR(400MHs,CDC13,8): 0.98(9H,8);

1.5-1.7(2H,m)xf;2.0-2.2(1H,m);

2.54(1H,q,J=7.9Hs);2.6-2.7(1H,m);

3.53(1H,t,J=7.9Hs);3.79(3H,8);

3.81(1H,d,J=5.4Hz);3.9-4.0(1H,m);

4.72(2H,8);5.15-5.3(1H,m);5.6-5.8

(2H,m);6.7-6.9(3H,m)

MASS(EI 法、m/e):376(M+)

#### 元类分析值

計算値(CalHasOcとして)、契測値 C 67.00 68.94 H 7.50 7.52 実施例 11

16,16-ジメナル-2,5,6,7,18, 19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエ=レンPGI<sub>2</sub> (168) 計算値(C21Hx8O6として) 実例値

C (%) 6 7.0 0 6 6.9 5 H (%) 7.5 0 7.5 0

16,16-ジメナル-15-エピー2,5,6, 7,18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ

- 4 , 8 - インターm-フエニレンPGIa メテ

ルエステル

m.p. 108.7~110.0°C(海結品溶鉄:酢酸 エテル/n-ヘキサン,3/2)

IR(KBr 法): 3300.2970.2940.2905.

2880,1760,1735.1665,

1620,1590,1490,1460.

1450,1430,1370.1360,

1350,1305,1280,1260,

1250. 1006, 1000, 1225.

1200.1120.1110. 995. 980.960.950.890.860.

830,795,765,750,725.

168

16.16-ジェナル-2.5.6.7.18.

19.20-ヘプタノル-4-オキサー4.8-インターm-フエエレンPGIaメナルエステル(320m).
0.85 mmos)をメタノール(30ml) に軽かし、 水冷下撹拌しながら0.725規定水酸化ナトリウム水 榕紋(7.0ml,5.1 mmos) を加え、室温で1時 間撹拌した。この反応器液を機雄し、水(20ml) を加え、1規定熔像で中和後、酢酸エテル(50ml×2回)で抽出し、酢酸エテル梅を水(20ml×1回)及び飽和食塩水(20ml×1回)で洗い、

790,770,750,725.695, 650cm-1

NMR(400MHz, DMSO-de, 8): 0.86(9H, a);

1.6-1.8(1H,m):2.19(1H,q,J-8.3Hz);

2.4-2.6(1H,m);3,42(1H,t,J=8.3Hz);

3.59(1H, t, J-6.8Hz); 3.7-3.8(1H,m);

4.5-4.6(1H,m);4.64(2H,a);4.7-4.9

(1H,m);5.0-5.2(1H,m);5.56(1H,dd,

J-6.8,15.6Hz);5.61(1H,dd,J-8.3,! ..

15.6Hz);6.6-6.9(3H,m)

MASS(EI法、m/e):362(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算値(CzOHzeOn,M\*) 3621729

実測値(M<sup>+</sup>) 362.1728

# 突 施 例 12

16.16-ジメナル-18-エピ-2.5,
6.7.18.19.20-ヘデタノル-4-オ
サナー4.8-インターm-フエ=レンPGI2

(159)

1)

HÓ COOH

無水崎のナトリクムで乾燥後歳縮した。砂縮残渣

を酢酸エテル(0.5 叫)、クロロホルム(3 叫)

及びペンセン(18)に潜かして再結晶すると白

色紡品の16,16-ジメチル-2,5,6,7。

18.19.20-ヘプタノル-4-オキサ-4.

8-インターm-フエニレンPGI。 が得られた

(収量272W.0.75 mmol. 収率: 88.2%)。

m.p. 159.9~161.0°C(再結晶器媒:命

竣工テル/クロロホルム/ペンセン= 0.5/3/

1R(KBr法): 3400,3200,2960,2870,

2750,2650,2550,1725.

1605.1470.1430.1390. 1360.1325.1300.1270.

1225.1185,1150,1080,

1070.1050.1025,1000.

955,905,880,860,830.

この構造は以下のデータにより確認した。

16,16-ジメナル-15-エピ-2,5。6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4.8-インタ-m-フエニレンPGI<sub>3</sub>メナルエステル(310を,0.82 mmo&)をメタノールに溶かし、0.725規定水酸化ナトリウム水溶液を氷冷下撹拌しながら加え、室盤で1時間撹拌した。との反応溶液に、1規定塩酸を加えて中和した後酸解した。設縮效底に水(20 al)を加え、酢酸エチル(50 al = 2回)で抽出し、酢酸エチル用を水(20 al = 1回)及び飽和食塩水

(20 ml×1回)で洗い、無水配取ナトリウムで乾燥後、緩縮した。緩縮残盗を酢取エナル(3 ml)とローヘキサン(2 ml)に溶かして再結晶すると白色結晶の16.16-ジメチル-15-エピー2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル・4・オヤサー4.8・インターm-フエニレンPGIa が得られた(収量290 mg,0.8 mmoを収率97.2%)。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 150.1~151.1℃( 再結晶溶媒: 酢 関エチル/n - ヘキサン、3/2)

IR(KBr 法): 3300,2970,2920,2870,

1750,1700,1610,1590,

1480,1480,1430,1410,

1320,1305,1280,1250,

1200.1180.1150.1115.

1100.1070,1050.1030.

1010,965,925,885,860,

795,770.720,695 cm -1

NMR(400MHs, DMSO-d. . 8):0.85(9H. a);

1.6-1.8(1H,m);2.2(1H,q,J-8.3Hz);

2.4-2.6(1H.m):3.42(1H.t.J-8.3

Hs.):3.5-3.8(2H.m):4.64(2H.s);

4.5-4.7(1H,m);4.7-4.9(1H,m);5.0

-5.2(1H,m):5.53(1H,dd,J-6.6.

15.4Hz):5.63(1H,dd,J-8.3,15.4

Hs):6.6-6.9(3H,m)

MASS(EI 法, m/+):362(M+)

兄亲分析值

計算値(CzoHanOeとして) 実調値

7. 2 3

C (%) 6 6.2 8

6 6.1 4

H (%)

7. 3 2

#### 突旅例 13

16,18-ジメナル-2,5,6,7,19, 20-ヘキサノル-4-オキサ-4,8-インタ - m-フエニレン PGI<sub>2</sub> メナルエステル (170)

縮した。最縮残盗化水(20㎡)を加え、酢酸エナル(50㎡×2回)で抽出し、酢酸エナル層を水(20㎡×1回)及び超和食塩水(20㎡×1回)で洗い、無水硬酸ナトリウムで乾燥後級種すると油状物(1.218)が得られた。

次にこの油状物をアルゴン雰囲気下で無水メタノール(50%)に溶かし、撹拌しながらナトリウムメトキシド(5.22N,0.13%,0.7 mmol)を加え、電価で14時間撹拌した。この反応溶液を酢酸で中和し、最糖扱水(20%)を加え、酢酸エナル(50%×2回)で抽出し、酢酸エナル層を水(20%×1回)及び釣和食塩水(20%×1回)で洗い、無水飯酸ナトリウムで乾燥後機・1回)で洗い、無水飯酸ナトリウムで乾燥後機・1回)で洗い、無水飯酸ナトリウムで乾燥後機・10元。 の過程をメルク社ローパーカラム(シリカゲル: 酢酸エナル/シクロヘキサン、2/1)で分酸精製すると、低低性の留分の16.16-シメナル-15-エピ-2.5.6.7.19.20-ヘキナノル-4-オキサ-4.8-インタ

とその15-エピ体(171)

16.16-ジメチル-15-オキソ・2,5。6,7.19,20-ヘキサノル-4-オキサー4.8-インターm-フェニレンPGI3メチルエステル、11-アセタート(1.229.2.84 mmos)をメタノール(80㎡)に落かし、三塩化セリウム・7水和物(1.289,3.41 mmos)を加えて溶かした。この混合溶液を-10℃に冷却し、水米化ホウ素ナトリウム(42%,1.13 mmos)をゆつくり加え、そのまま20分間提行した。この反応溶液を0℃にもどし、飽和炭液水素ナトリウム水溶液(20㎡)を加え、严遇後優

-m-フエニレンPGI2メナルエステル(収量476号、1.22 mmos 、収率43.6号)及び高福性の智分の16.16-ジメナル-2.5.6、7.19.20-ヘキサノル-4-オキサー4、8-インターm-フエニレンPGI2 メナルエステル(収量493号、1.26 mmos 、収率45.1号)が得られた。とれらの構造は以下のデータにより確認した。

16,16-ジメテル~2,5,6,7,19, 20-ヘキサノル-4-オキナ-4,8-インタ -m-フエニレンPGI: メテルエステル m.p. 1326~1332℃(再結晶音牒:酢 改エテル/ローヘキサン、2/3)

IB(KBr法): 3350,2970,2930,2880.
1765,1620,1595,1490.
1465,1440,1380,1300,
1240,1195,1160,1125,
1090,1075,1050, 995.

# 特開昭62-265279 (177)

980.955.896.860.830.

785.760.730,710.680cm-1

NMR(400MH r, CDC13,3):0.86(3H,a);

0.88(3H,t,J-7.8Hz);0.89(3H,a);

1.2-1.5(2H,m);1.7-1.9(1H,m);2.0
2.2(1H,m);2.2-2.4(1H,m);2.49(1H,

q,J-8.0Hz);2.6-2.8(1H,m);3.48(1H,

t,J-8.0Hz);3.79(3H,a);3.87(1H,d,J

-6.8Hz);3.9-4.0(1H,m);4.73(2H,a);

5.1-5.3(1H,m);5.63(1H,dd,J-8.0,

15.6Hz);5.69(1H,dd,J-6.8.15.6Hz);

6.7-6.9(3H,m)

MASS(EI 法、m/e):390(M +)

#### 元素分析

計算値(C\*\*H5006として) 実 側 値

C % 6 7.6 7 6 7.6 2 H'% 7.7 4 7.8 0

16,16-ツメチル-15-エピ-2,5.

2.55(1H,q,J-7.7Hz); 2.6-2.7(1H,m); 3.53(1H,t,J-7.7Hz); 3.79(3H,s); 3.8-4.1(2H,m); 4.73(2H,s); 5.2-5.3(1H,m); 5.68(1H,dd,J-7.7.15.6Hz); 6.7-6.9(3H,m)

MASS(EI法、n/e):390(M+)

# 元素分析

計算値(CaaH50Ocとして) 実例値 87.67 67.63 7.74 7.79

# 奖施例 14

16,16-ツメチル-2.5.6.7,19, 20-ヘキサノル-4-オキサ-4.8-インタ -m-フエニレンPGI<sub>2</sub>(172) 6,7,19,20-ヘキサノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI: メテル エステル

m.p. 9 0.3 ~ 9 1.2 ℃ ( 再結晶溶媒:酢酸エ チル/n ~ ヘキサン、3 / 2 )

Tル/n-ペギサン、3/2)
IR(KBr法): 3330,2970.2930.1760.
1735,1620.1595,1490.
1460,1450,1430.1375,
1350,1310.1275,1260.
1250,1225,1200.1110,
1100,1070,1030,1020,
980,965,950,890.855,
835.800.790.765.730.
705cm-1

NMR(400MHs,CDC1<sub>3</sub>,8):0.855(3H,s);
0.898(3H,s):0.873(3H,t,J=7.6Hz);
1.2-1.5(2H,m):1.4-1.6(1H,m):
1.7-1.8(1H,m):2.0-2.2(1H,m);

172

16.16-ジメチル-2.5.6.7.19,
20-ヘキサノル-4-オキサ-4.8-インタ
- m-フェニレンPGIs メチルエステル(324

町,0.83 mmol) をメタノール(30 ml) に

ためし、水冷下撹拌しながら0.725規定水酸化ナ
トリウム水溶液(9.2 ml.6.7 mmol) を加え、

虚弧で1時間撹拌した。との反応混合物に水冷下で1規定塩酸(6.7 ml)を加えた後級額した。 優額残産に水(20 ml)を加え、 即世エチル(50 ml×2回)で抽出し、 酢酸エチル層を水(20 ml×1回)で洗い、

特開昭62-265279 (178)

紹水焼酸ナトリウムで乾燥後機縮した。機械残骸をクロロホルム(2 88)とローへキサン(1.5 ml)で再始品すると、白色結晶の16、16・ジメナル・2、5、6、7、19、20・ヘキサノル・4・オキサ・4、8・インタ・m・フエニレンPGI。 が得られた(収量287時、0.76 mmol、収率91.9%)。この構造は以下のデータにより破認した。

m.p: 78.2~80.0℃(再結長潜族:クロロホルム/n~ヘキサン、4/3)

IR(KBr法): 9380,2960,1730,1615,
1590,1480,1485,1430,
1370,1280,1260,1185,
1105,1020, 965, 940,
880,850,820,785,760.

NMR(400MHs,CDG1s, 3):0.84(3H,s); 0.88(3H,o);0.87(3H,t,J=7.6Hs);

173

1.2-1.5(2H,m);1.9-2.1(1H,m);
2.45(1H,q,J-8.0Hz);2.5-2.7(1H,m);3.45(1H,t,J-8.0Hz);3.4-3.8
(2H,m);3.85(1H,d,J-6.8Hz);3.8
-4.0(1H,m);4.65(1H,d,J-16.6
Hz);4.73(1H,d,J-16.6Hz);5.15.3(1H,m);5.5-5.7(2H,m);6.76.9(3H,m)

MASS(EI 法、m/e):376(M+)

高分解能マススペクトル

計算値(CglHgeOg, M+) 376.1871 実別値(M+) 376.1886

突旋例 1.5

16,16-ジメチル-15-エピ-2,5, 6,7,19,20-ヘキサノル-4アメキサー 4.8-インタ-m-フエニレンPGI: (173)

た。 扱植残液を酢酸エテル(2.5 xl)とローヘキサン(1.0 xl)で再結晶すると白色結晶の16.16-ジメテル-15-エピ-2.5.6.7.19.20-ヘキサノル-4-オキサ-4.8-インターm-フエニレンPGI。 が得られた(収量261 xp.0.69 mmol, 収率85.7%)。 この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 129.5~130.6℃(再結品溶鉄:酢 酸エチル/n~ヘキサン、5/2)

IB(KBr法): 3320,2970,2940,2880,
1755,1705,1620,1605,
1590,1480,1460,1430,
1415,1375,1340,1325,
1285,1270,1200,1190,
1155,1120,1105,1075,
1050,1040,1030,1010,
975,950,925,890,865,

特開昭62-265279 (179)

700,660 cm -1

NMR(400MHz, DM80.8):0.77(3H, 8);

0.8(3H,a);0.7-0.9(3H,m);1.1-

1.4(2H,m);1.6-1.8(1H,m);2.2

(1H.q.J-8.3Hz):2.4-2.6(1H.m)

3.42(1H, t, J-8.3Ha);3.6-3.8

(2H,m);4.5-4.6(1H,m);4.64(2H,

s);4.7-4.9(1H,m);5.0-5.1(1H,

m);5.54(1H,dd,J-6.4,15.1Hz);

5.63(1H, dd, J-8.3, 15.1Hz); 6.6

-6.9(3H,m)

MASS(EI法、m/e):376(M +)

#### 元集分析值

計算値(Ca1Ha=Oe として) 夹削値

c (%)

67,00

6 6.7 5

H (%)

7.50

7.50

#### 実施例 1\_6

16,16-7/+2,5,6,7,20

トリウムの飽和水溶液を加え、エパポレータにてメタノールを除去した。残癌に酢卵エチル(50 wl)を加え、比酸物を炉別し、さらに酢酸エチル(30 wl×3)で比酸物を洗い、濃縮した。残遊に水(50 wl)を加え、酢酸エチル(80 wl×3)で抽出し、有機層を水(50 wl)、飽和食塩水(50 wl)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した煲品縮すると1.70 gの油状物が得られた。

次にこの抽状物をペンゼン(10××2)で共 別した後、無水メタノール(70×)を加えて溶 かし、5.22規定のナトリウムメトキシド(0.22 \*\*\*記。1.14 mmol)を加え、アルゴン気流下窒益 で3時間撹拌した。反応混合物に酢酸を加えて中 和し、磷酸铁液をに水(15×)を加え、酢酸エ ナル(30××3)で抽出した。有機層をあわせ て水(30××3)で抽出した。有機層をあわせ て水(30××3)で放水(30×)で洗い、 無水銀砂ナトリウムで乾燥した浸脂縮すると無色 他状物が得られた。これをカラムクロマトグラフ - ペンタノル-4-オキサ-4 、8 - インターm - フエニレンPGI 。 メチルエステル (1<u>7</u>4) およびその15-エピ体 (1<u>7</u>5)

16.16-ジメチル-15-オキソ-2.5。
6.7,20-ペンタノル-4-オキサ-4.8
-インターローフエニレン PGIs メチルエステル・11-アセタート(1.778,3.99 mmos)
をメタノール(100 ml) に溶かし、三塩化セリウム・七水和物(1.498,3.99 mmos) を加えて溶かし、氷冷下撹拌している中へ水米化ホウスナトリウム(61 m),160 mmos) を加えて30分間撹拌した。この反応混合物へ炭吸水来ナ

イー(シリカゲル:酢酸エチル/シクロへキサン-2/1)で精製すると初めに低極性の16,16
-ジメチル-15-エピ-2,5,6,7,20
-ペンタノル-4-オキサ-4,8-インターm
-ブエエレンPGIzメテルエステル(673.8%)
1.67mmol)が43.8%の収率で得られ、鋭いて高極性の16,16-ジメテル-2,5,6,7,20-ペンタノル-4-オキサー4,8-インターm-フエニレンPGIzメテルエステル
(655.5%,1.62mmol)が42.6%の収率で得られた。これらの構造は以下のデータにより確認した。

16,16-ジメチル-2,5,6,7,20
-ペンタノル-4-オキサ-4,8-インターm
-フエニレンPGIsメチルエステル
m.p. 117.5~118.2℃(酢成エチル/シ
クロヘキサン-2/1から再結晶)
IR(K8r法): 3310,2970,2940,2880,

特開昭62-265279 (180)

1770.1620.1600,1490.

1470.1440,1435,1380.

1360.1310.1300,1260.

1250,1220,1200,1190.

1170,1120,1090,1040,

1020,1000, 980, 970,

950,860,840,790,760,

730,720,690 at -1

NMR(400MHs,CDC15.8):0.87-0.94(9H.

m):1.19-1.34(4H.m):1.87(1H. W

広い。); 2.45(1H, ddd, J-5.0.8.0.

13.7Hs);2.47(1H,q,J-8.0Hs);

2.5(14,幅広いの);2.66(14,44,J-

7 D, 13.7Ha);3.47(1H, t, J-8.0Ha);

3.79(3H. =):3.84(1H.4, J-6.8HE);

3.93(1H,m);4.73(2H,a);5.20(1H,

ddd, J-5.0,7.0,8.0Hs);5.66(2H.

. m);6.71-6.79(3H,m)

870,860.830,780.760,

720,700,610 cm -1

NMR(400MHz, CDC15,8): 0.88-0.93(9H.

m;:1.20-1.36(4H,m):1.53(1H,幅広い

a);1.76(1H、磁双いm);2.09(1H,ddd.

J-4.9,8.0.13.5HE):2.55(1H.q.J

-8.0Hz):2.64(1H.dt.J-7.0.13.5

R=):3.53(1H,t,J-8.0Hs):3.79

(3H.m):3.89(1H,d;J-5.4Hs):3.97

(1H,m);4.73(2H,s);5.23(1H,ddd,

J-4.9,7.0,8.0Hs):5.66-5.77(2H.

m):6.72-6.84(3H,m)

MASS(EI法、m/e):404(M+)

元素分析:

計算値(CanHanOs として)

賽湖館

C: 68.29

C: 6 8.2 4

H: 7.97

H: 8.02

MASS(EI 法、n/e): 404(M+)

元素分析

計算値(CagH5aOsとして) 実別値

C: 68.29

C: 68.27

H: 7.97

H: 8.0 9

16,16-ジメナル-15-エピ-2,5,

6,7,20-421N-4-x+y-4.8

- インターm-フエニレン PGI z メテルエステル

m.p. 88.8~89.5℃(酢酸エナル/シクロ

ヘキサンー2/1から再納品)

IR(K8r 法): 3310,2960,2940,2890,

2870.1760.1740.1620.

1590,1490,1460,1440.

1430.1370,1350,1310.

1300,1280,1260,1220.

1200,1190,1150,1120.

1100.1070,1030,1020.

990,980,960,950.880.

#### 夹拉例 17

16,16-ジメナル-2.5,6,7,20 -ペンタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m

- フエユレン PGI: (178)

176

16.16-ジメテル-2.5.6.7.20
-ペンタノル-4-オキサ-4.8-インター四
-フエエレンPGI。 メテルエステル(308%)
0.762 mmol) をメタノール(70㎡)に辞か
し、1規定の水放化ナトリウム水溶液(6.1㎡。
6.10 mmol) を加え、アルゴン気流下室鉄で15時間提择した。反応混合物に1規定熔接を加えて

时 4 とした後疎縮し、残盗に水(10 ml)を加え、 酢酸エチル(15 ml×3)で抽出した。有機層を あわせて水(10 ml)、飽和食塩水(10 ml)で 洗い、無水破酸テトリウムで乾燥した後濃縮する と16。16-ジメチル-2.5。6。7。20 -ペンタノル-4。オキサー4。8-インター m -フェニレンPGIa(297 m)、0.761 mmol) が単一生成物として定量的に得られた。この構造 は以下のデータにより確認した。

m.p. 99.0~100.2℃(酢酸エチル/ンクロへキサン~3/1より再結晶)

IR(KBr法): 3430,3360,3230,2960.
2920,2870,1760,1750.
1680,1620,1590,1490.
1460,1430,1360,1300.
1250,1210,1180,1160.

1030,1000, 980, 960.

持開昭62-265279 (181)

950,920,900,880,860, 830,800,760,720,690, 680.540cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHz,CDC13,3): 0.86-0.93
(9H,m);1.18-1.31(4H,m);2.02
(1H,ddd,J-4.9,77,137Hz);2.46
(1H,q,J-7.7Hz);2.61(1H,dt,J7.7,13.7Hz);3.04(2H, 協広いま);
3.46(1H,t,J-7.7Hz);3.84(1H,d,J-6.8Hz);3.93(1H,q,J-7.7Hz);
4.66(1H,d,J-16.6Hz);4.73(1H,d,J-16.6Hz);5.18(1H,m);5.57-5.68
(2H,m);6.73-6.78(3H,m)

MASS(EI法、m/•):390(M<sup>+</sup>)

高分解館マススペクトル

計算値(C<sub># 8</sub>H<sub>50</sub>O<sub>6</sub>,M <sup>+</sup>) 3 9 0.2 0 4 2 実別値(M<sup>+</sup>) 3 9 0.2 0 4 1

#### 突施例 18

16.16-ジメナル-15-エピ-2,5. 6.7,20-ペンタノル-4-オキサ-4,8 -インタ-m-フエニレンPGIa (177)

177

1 6 . 1 6 - ジメチル・1 5 - エピ・2 . 5 . 6 , 7 . 2 0 - ペンタノル・4 - オキサ・4 . 8 - インタ・m - フエニレン PGI 。 メチルエステル(3 0 8 mg , 0.7 6 2 mmol) をメタノール(7 0 ml)に存かし、1 規定の水館化ナトリウム水溶液(6.1 ml , 6.1 0 mmol) を加え、アルゴン気洗下室弧で1.5時間撹拌した。反応混合物に

1 規定協議を加えて出るとした後級縮し、残法に水(20%)を加え、酢酸エチル(15 ml×3)で抽出した。有機層をあわせて水(10 ml)、飽和食塩水(10 ml)で洗い、無水破酸ナトリウムで乾燥した後機縮すると16.16-ジメテルー15-エピー2.5.6.7.20-ペンタノルー4-オキサー4.8-インターmーフェニレンPGI: (293 ml,0.751 mmol)が単一生成物として定量的に得られた。との構造は以下のアータにより確認した。

m.p. = 8 8.0 ~ 8 8.9 ℃ (酢酸エテル/シタロへキサン= 3 / 1 より再結晶 )

IR(KBr法): 3320,2960,2940,2870, 1750,1730,1620,1590. 1480,1460,1440,1380. 1360,1320,1250,1220. 1190,1170,1100,1040. 1010,2990,2970,2950. #\$20, 890, 960, 830, 800,<del>830,</del>780,720,660, 610,550cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHz, CDC1<sub>3</sub>, 8):0.86-0.92(9H, m):1.19-1.32(5H,m):2.05(1H,m);
2.49-2.59(2H,m);3.50(1H,t,J=
7.0Hz):3.87(1H,d,J=4.9Hz):3.96
(1H,q,J=7.0Hz);3.8-4.0(1H.權広い
e):4.65(1H,d,J=16.40Hz):4.71
(1H,d,J=16.40Hz);5.20(1H,m);
5.63-5.73(2H,m);6.71-6.82
(3H,m)

MASS(BI法、m/•):390(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算値 (C<sub>##</sub>R<sub>50</sub>O<sub>6,</sub>M<sup>+</sup>) 390.2042 突測値 (M<sup>+</sup>) 390.2018

(68.1 m, 1.80 mmo4)を加えた。-10でで1.0分間抗学した镁色和炭酸水素ナトリウム水 唇原(8 m)を加え、養殖した。残渣化酢酸エテルを加え、沈酸を炉通し、沈酸物を酢酸エテルで3回洗い、炉板を合わせて水、飽和食塩水で洗つた。無水硫酸マグネシウムで乾燥後緩縮すると699mの油状物が得られた。

次に、この抽状物をアルゴン雰囲気下で繰水メメノール(15㎡)に溶かし、ナトリウムメトキンドのメタノール溶液(5.22規定・0.14㎡・0.750 mmoを)を加え、裏温で2時間投掉した。この反応液を酢酸で中和し、繊細後水を加え、酢酸エナルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水破壊マグネシウムで乾燥浸離した。得られた残液をメルク社ローパーカラム(シリカゲル:酢酸エナル/シクロヘキサン=5:1)で分離精製すると、低極性の留分として白色結晶の16.16・ジメナル-15-エピー2,5.6.7-ナト

## 突施例19

16.16-ジメテル-2.5.6.7-テト ラノル-4-オキサ-4.8-インタ-m-フェ エレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル (178) シよびその 15 - エピ体 (179)

16,16-ジメテル・15-オキソ-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インダーm-フエニレンPOI2メテルエステル,11-アセタート(690平,150mmo4)をメタノール(30以)に悪かし、この商权に三塩化セリウム・7水和物(838平,225mmo4)を加えて-10でに冷却し、水果化ホウ果ナトリウム

ラノル・4・オキサ・4、8・インタ・m・フェニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル(262 m、0.63mmol、収率41.8 f)かよび属価性の省分として白色結晶の16、16・ジメテル・2、5、6、7・テトラノル・4・オキサ・4、8・インダ・m・フェニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル(248 m、0.59 mmel、収率39.6 f)が得られた。これらの構造は以下のデータにより確認した。

1 6 , 1 6 - ジメナル - 2 , 5 , 6 , 7 - ナトラ ノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インタ - m - フエニ レン PGI<sub>2</sub> メナルエステル

m.p. 119-120で(酢飲エテルから再結 品)

IR(KBr法): 3300.2950.2900.2850. 1760.1740.1660.1610. 1580.1480.1460.1430. 1370.1290.1210.1190.

# 特開昭 62-265279 (183)

1030.1010.990.970.960. 940,880,860,830,780, 750,720,710,680,270cm<sup>-1</sup> NMR(400MHs, CDCL3.8): 0.87 (3H. s); 0.90 (3H, s); 0.9 2 (3H, t, J=6.8Hs); 1.2 - 1.4 (6H.m); 1.8 - 1.9 (1H. m); 2.05(1H, ddd, J=5.4, 8.8, 13.6H s); 2.3 - 24 (1H, m); 2.48 (1H.q.J=8.5Hz); 2.66 (1H, dt, J=7.0, 13.6Hs); 3.47 (1 H, t, J=8.5 H:); 3.79 (3H, s); 38-385(1H, m); 3.9 - 4.0 (1H,m): 4.73(2H, s); 5.21 (1H. ded. J=5.4, 7.0, 8.5 H:);5.6-5.75(2H.m);6.7-6.8 (3H.m) MASS(EI法、m/\*):418(M\*)

Hz); 1.2-1.4(6H,m); 1.52
(1H,d,J=4.4Hz); 1.76(1H,d,J=4.5Hz); 2.09(1H,ddd,J=4.5Hz); 2.09(1H,ddd,J=4.9,8.3,13.7Hz); 2.55(1H,d,J=8.2Hz); 2.64(1H,dt,J=7.0,13.7Hz); 3.53(1H,t,J=8.2Hz); 3.79(3H,e); 3.85
-3.9(1H,m); 3.9-4.0(1H,m); 4.73(2H,z); 5.23(1H,ddd,J=4.9,7.0,8.2Hz); 5.67(1H,dd,J=8.2Hz,15.4Hz); 5.74
(1H,dd,J=5.6,15.4Hz); 6.73(1H,dd,J=1.5,7.4Hz); 6.77(1H,t,J=7.4Hz); 6.83
(1H,m)

MASS(EI法、m/e): 418(M+)

元素分析 計算値(C24H54O4として) 実例値 C: 68.55 C: 6 8.8 7 H: 8.19 H: 8.22 16,16-ジメナル-15-エピー2,5,6, 7-テトラノル・4-オキサー4.8-インター ョーフエニレン PGI 。メチルエステル m.p. 80-81 C (酢酸エチル/ヘキサンか ら再結晶) IR(KBr法): 3330,2950,2930,2870, 1760, 1735, 1620, 1590, 1490,1460,1370,1340. 1300.1270.1260.1220. 1200.1120.1030.1020.

NMR(400MHs, CDCL<sub>5</sub>, 8): 0.87(3H, s); 0.90 (3H, s); 0.91(3H, t, J=6.8

720,610cm-1

990,960,890,860,760.

元素分析

計算値(C<sub>2 4</sub>H<sub>3 4</sub>O<sub>4</sub> として) 実例値 C:68.87 C:68.53

H: 8.19

H: 8.17

実施例 2 0

16.16-ジメナル-2,6,6,7-テト ラノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエ = レン PGI<sub>2</sub> (180)

16.16-ジメナル-2,5,6,7-テト ラノル-4-オキサ-4,8-インターm-フエ ニレンPGI<sub>2</sub> メチルエステル(156号,0.37

特開昭 62-265279 (184)

1120.1030.1010.1000. 980.950.900.860.830. 790.760.730cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs, CDCL<sub>3</sub>, 8): 0.87(3H, s); 0.90
(3H, s); 0.92(3H, t, J=6.8

Hs); 1.2-1.4(6H, m); 2.04(1H,

ddd, J=5.0.7.9.13.7Hs); 2.51
(1H, q, J=7.9Hs); 2.61(1H,

ddd, J=6.2.7.3.13.7Hs);
3.49(1H, t, J=7.9Hs); 3.8-4.2
(2H, m); 3.85(1H, d, J=6.4Hs);
3.96(1H, dt, J=6.2.7.9Hs);
4.69(1H, dt, J=16.1Hs); 4.73
(1H, d, J=16.1Hs); 5.21(1H,

ddd, J=5.0.7.3.7.9Hs); 5.63(1H,

dd, J=7.9.15.2Hs); 5.69(1H,

dd, J=6.4.15.2Hs); 6.75-6.85

mmol)をメタノール(1.5 配)に存かし、この形故に1 規定の水酸化ナトリウム水路积(2 配,2 mmol)を加え、富温で3時間撹拌した。反応混合物を過縮し、残盗に水(1 5 配)を加え、1 規定塩酸にて川ニ4とし、酢酸エテルで3 回抽出した。有機階を合わせて超和食塩水で洗い、無水磁酸マグネシウムで乾燥後掛船すると1 4 2 甲の租結品が持られた。この租結品をペンセンで再結品すると白色結晶の16,16-ジメテル・2,5,6,7-テトラノル・4-オキサー4,8-インターm-フェエレンPGI2(115 甲,028 mmol)が76.9 %の収率で待られた。この構造は以下のアータにより確認した。

m.p. 119.5 - 120.5 C

IR(KBr在): 3350.2950.2920.2860. 1740.1620.1590.1480. 1460.1430.1360.1290. 1250.1220.1190.1160.

MASS (EI 法、m/•): 404 (M<sup>+</sup>)

元素分析

計算値 (C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> として) 実測値

C: 68.29

C : 6 8.0 8

H: 7.97

H: 8.00.

突泊例21

1 6 . 1 6 - ジメナル - 1 5 - エピ - 2 . 5 .
6 . 7 - ナトラノル - 4 - オキサ - 4 . 8 - イン
ターm - フエニレン PGI 2 (181)

16,16-ジメチル-15-エピ-2,5,6,7-サトラノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI,メチルエステル(161

写,0.39 mmol)をメタノール(15 ml)に移かし、この将版に1規定の水酸化ナトリウム水溶 版(2 ml,2 mmol)を加え、重温で3時間撹拌した。反応混合物を顕縮し、残液に水(15 ml)を加え、1規定塩酸にて出ー4とし、即酸エテルで3回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、無水硫酸マアネシウムで乾燥後酸離すると138 mの組結品が得られた。この組結品を即酸エテル/ヘキサンで再結晶すると白色結晶の16,16-ジメテル-15-エピー2,5,6,7-ナトラノル-4-オキサ-4,8-インターm-フエエレンPGI2(138 m),0.34 mmol)が87.6 mの収率で得られた。この構造は以下のテータより確認した。

(3H.m)

m.p. 83-85°C

IR(KBr 法): 3350.2960.2940.1750. 1730.1620.1590.1490. 1460.1360.1190.1110.

特開昭 62-265279 (185)

1060.970.870,760.730cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHz, CDC23, 8): 0.86(3H, s): 0.90

(3H. \*); 0.91(3H. \*, J=6BHz);

1.2-1.4 (6H,m); 2.06 (1H, ddd,

J=49 . 7.8 , 1 3.7 H s ); 2.5 - 2.6 5

(2H,m); 3.52(1H,t,J=7.8Hs);

3.7 - 4.1 (2H,m); 3.88(1H,d,

J=4.9 H s); 3.97 (1H, q, J=7.8

 $H_{B}$ ); 4.68 (1H, d, J=16.6Hs);

4.7 3 (1H, 4, J=16.6H:); 5.15-

5.25(1H.m); 5.6-5.75(2H.m);

6.7 - 6.9 (3 H , m)

MS(EI法、m/e): 4 0 4 (M+)

元素分析

計算値(C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> として) 実測値

C: 6 8.2 9

C: 6 8. 2 1

H: 7.97

H: 7.97

トリウム(87.8 m). 2.0 B mmoL)を加えて30 分間提拌した後、水(150 ml)を加えて10分 間提拌した。反応進合物をセライトを用いて吸引 ろ適し、佐殿を酢酸エテル(200 ml)で洗い、 ろ板を舞踊した後、機麼を酢酸エテル(80 ml× 3)で抽出した。有機層を合わせて水(250 ml)、 飽和食塩水(250 ml)で洗い、無水硼酸ナトリ ウム(40 g)で境操した後機器すると1.6632 gの曲状物が待ちれた。

次にこの油状物をペンセン(10 ml×2)で共 助した後無水メタノール(30 ml)を加えて溶か し、5.22 規定のナトリウムメトキシド(0.03 ml, 0.174 mmod)を加え、アルゴン気流下塞 温で5時間撹拌した。反応混合物に節酸(0.1 ml) を加え、濃縮した後強液に水(15 ml)を加え節 淡エテル(15 ml×3)で抽出した。有機個を合 わせて水(50 ml)、飽和塩化ナトリウム(50 ml)で洗い、無水ほ酸ナトリウム(20 g)で乾 突施例 2 2

16,16-ジメチル-20s-ホモ-2.5, 6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-イン  $\beta-\alpha-フエニレン PGI_2 メテルエステル (182) か 上 びその 15-エピ体 (183)$ 

16,16-ツメナル-20a-ホモ-15-オキソ-2,5,6,7-テトラノル-4-メキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI2メナルエステル,11-アセタート(1.6426g,3.48 mmol)をメタノール(150㎡)に群かし、三塩化セリウム・7水和物(1.30g,3.48 mmol)を加えて番かし、氷冷下水気化ホウ気ナ

操した後濃縮すると1.63829の抽状物が得ら れた。この他状物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 酢酸エチル/シクロヘキサン=2 : 1) で精製すると、始めに低極性の16,16 - ジメチル: 15 - エピ- 20 a - 水モ- 2.5. 6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-イン ターm-フェニレンPGI。メチルエステル (654.2 ♥,1.51 mmel)が43 mの収率で得られた。 これを酢酸エチル/シクロヘキサン(2:1)で 再結晶すると無色針状晶が得られた。鋭いて高板 性の留分から16.16-ジメデル-20ェーホ モー2.5,6,7-テトラノル・4-オキサー 4 . 8 - インターローフエニレン PGI, メテルエ ステル ( 7 3 7.0 m , 1.7 1 mmol ) が 4 9 至の 収率で得られた。とれを酢酸エチル/シクロヘキ サン(2:1)で再結晶すると無色針状晶が得ら れた。これらの構造は以下のデータより確認した。

# 特開昭62-265279 (186)

1 6 , 1 6 - ジメテル - 2 0 a - ホモ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - イン

ターm - フエエレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル

m.p. 105~106℃

IR(KBr法): 3330,2950,2920,2855,
1760.1619.1590.1482,
1462.1432.1372.1295,
1219.1210.1190.1179,
1161.1118.1088.1067,
1029.998.974.948.892.
860.830.785.765.728,
710.680,607cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs.CDCと<sub>3</sub>.8): 0.84-0.93(3H,m);
0.87(3H,s); 0.90(3H,s);
1.13-1.40(8H,m); 1.5-1.9(2H,
概広いs); 2.04-2.10(1H,m);
2.47-2.53(1H,m); 2.62-2.69
(1H,m); 3.49(1H,t.J=8.3Hs);

1 161.1111.1064.1030. 1003.981.948.864.802. 761.723.605cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs.CDCL<sub>8</sub>, 8); 0.89 - 0.92(3H, m);
0.87(3H, s); 0.91(3H, s);
1.20 - 1.38(8H, m); 1.5 - 1.8
(2H, 45 広いs); 2.05 - 2.13(1H, m); 2.53 - 2.60(1H, m); 2.60 2.68(1H, m); 3.53(1H, t, J=
8.3Hs); 3.87 - 3.91(1H, m);
3.79(3H, s); 3.94 - 4.01(1H, m); 4.73(2H, s); 5.21 - 5.28
(1H, m); 5.64 - 5.78(2H, m),

MASS(EI法、m/·):432(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算值(C<sub>75</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>, M<sup>+</sup>) 432.2512 実別値(M<sup>+</sup>) 432.2488

6.7 1 - 6.8 6 (3 H, m)

3.79 (3H, s); 3.85 (1H, d, J=6.35Hs); 3.92-398 (1H, m);
4.73 (2H, s); 5.18-5.28 (1H, m); 5.62-5.79 (2H, m); 6.70-6.84 (3H, m)

MASS(EI 法、m/e): 432(M+)

高分解能マススペクトル

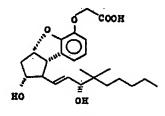
計算値 (C<sub>25</sub>H<sub>54</sub>O<sub>4</sub>, M<sup>+</sup>) 432.2512 実測値 (M<sup>+</sup>) 432.2503 16,16-ジメテル-15-エピ-20s-ホ モ-2、5,6、7-テトラノル-4-オキサ-4、8-インターローフエニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル

m.p. 95~96C

IR(KBr法) : 3480.2950,2925.2852, 2802.1701.1614,1583, 1483.1462.1428.1381. 1323.1280.1263.1194.

#### 実施例 2 3

16,16-ジメナル-20a-ホモ-2,5, 6,7-ナトラノル-4-オキサ-4,8-4ン ターローフエニレン PGI<sub>2</sub> (1<u>8</u>4)



184

16,16-ジメチル-20a-ホモ-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル (1089 啊,0.25 mmot) をメタノール (15 ml) 代存かし、1 規定水成化ナトリウム水溶液 (0.75 ml,0.75 mmot) を加え、アルゴン気流下気値で一夜提拝した。反応混合物に1 規定塩酸 (0.75 ml)

特開昭62-265279 (187)

を加え、繊維した後機能に水(10 ml)、1規定 塩酸(0.1 ml)を加え、酢酸エテル(10 ml×3) で抽出した。有機層を合わせて水(30 ml)、麹 和食塩水(30 ml)で洗い、無水健康ナトリウム (10 ml)で乾燥した後濃離すると16,16-ジメテル~20 ml-ホモ-2,5,6,7-テト ラノル・4-オキサー4,8-インターmーフエ ニレン PQI2 (10 3.9 ml,0.25 mmeL)が単 一生成物として定量的に得られた。とれを酢酸エ テルノシクロヘキサン(3:1)から再時基する と無色針状晶が得られた。この構造は以下のデー タより確認した。

m.p. 65~66 C

IR(KBr法): 3400(3655~2290),2950.

2925,2855,1741,1618,

1589.1481,1460,1430,

1360.1290.1245.1183.

1112,1085,1068,1028,

974,950,860,760.728cm<sup>-1</sup>
NMR(400MHs,CDCL<sub>3</sub>, 3):0.88-0.93(3H,m);
0.86(3H,m);0.91(3H,m);
1.15-1.38(8H,m);2.00-2.10
(1H,m);2.43-2.54(1H,m);
2.60-2.70(1H,m);3.46-3.53
(1H,m);3.83-3.87(1H,m);
3.93-3.98(1H,m);3.7-4.5
(3H,噁広い。);4.69(1H,d,
J=16.6Hm);4.75(1H,d,J=16.6

MASS(EI 法、m/·):418(M+)

高分解能マススペクトル

計算值(C25H54O4,M<sup>+</sup>) 418.2355

突砌值 (M<sup>+</sup>)

418.2372

5.79(2H.m); 8.73 - 6.85(3H,m)

# 突肺例24

16,16-シメナル-15-エピ-20 a-ホモ-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ -4,8-1ンタ-m-フエニレン PGI<sub>2</sub>(185)

16,16-ジメチル-15-エピ-20\*-ホモ-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエエレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル(103.1 Pp.,0.24 mmeL)をメタノール(15 Nd) に増かし、1規定水錬化ナトリウム水形設(0.72 nd,0.72 mmeL)を加え、アルゴン気低下図過で一夜撹拌した。反応混合物に

1規定塩酸(0.72 m)を加え、機能した径残液に水(10 m)、1規定塩酸(0.1 m)を加え、酢酸エテル(10 m/×3)で抽出した。有機層を合わせて水(30 m/)、飽和食塩水(30 m/)で洗い、無水保険ナトリウム(10 g)で乾燥した後機をすると16,16-ジメテル-15-エピー20 a-ホモー2,5,6,7-テトラノルー4-オキサー4、8-インターm-フエニレンPGI2(100.1 m)。0.24 mmo4)が単一生成物として定量的に得られた。とれを酢酸エテルノシタロヘキサン(5:3)から再始品すると無色針状品が得られた。との構造は以下のアータより確認した。

m.p. 72~72.5 C

IR(KBr法): 3460(3700~2100),2920, 2851.1683,1615.1588, 1483,1462.1428.1380, 1345,1281,1263,1198,

特開昭62-265279 (188)

1162,1111,1069,1028, 978,946,860,798,761, 723cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs,CDC28,3): 0.89-0.94(3H,m);

0.87(3H,s):0.90(3H,s);

1.16-1.37(8H,m); 2.02-2.12

(1H,m):2.50-2.66(2H,m);

3.48-3.57(1H,m):3.86-3.90

(1H,m):3.95-4.03(1H,m);

3.2-4.5(3H,程広いs); 4.69(1H,d,J=16.6Hs); 4.74(1H,d,J=16.6Hs); 5.18-5.26(1H,m);

5.62-5.77(2H,m); 6.73-6.87

(3H,m)

MASS(EI 法、m/o):418(M<sup>+</sup>) 高分隔能マススペクトル

> 計算值(C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>,M<sup>+</sup>) 418.2355 突側值(M<sup>+</sup>) 418.2332

の混合形液を-10でド帝却し、水素化水ウ素ナトリウム(48.3%・1.8 mmol)をゆつくり加え、そのまま20分間提择した。この反応形液を0でにもどし、飽和炭酸水染ナトリウム(15ml)を加え、炉池後、炉液を機器した。鉄路機能に水(20ml)を加え、酢酸エテル(50ml×2回)で抽出し、水(20ml×1回)及び飽和食塩水(20ml×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥硬器すると油状物(1.569)が得られた。

次にこの他状物をアルゴン雰囲気下で無水メタ ノールに移かし、撹拌しながらナトリウムメトキ ンド(5.22N、0.15 M、0.79 mmo L)を加 え、塩四で2.5時間投拌した。この反応器液に酢 機を加えて中和し、機箱後水(20 M)を加え、 酢酸エナル(50 M×2回)で抽出し、酢酸エチ ル層を水(20 M×1回)及び飽和食塩水(20 M×1回)で洗い、紙水減酸ナトリウムで乾燥後 機組した。機箱残法をメルタ社のローパーカラム 実施例25

16,16-ジメテル-20a,20b-ジホモ-2,5,6,7-テトランル-4-オキサー4,8-インタ-m-フエニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル (186) とその15-エピ体(187)

16,16-ジメテル-15-オキソ-20a,
20b-ジホモ-2。5。6。7-テトラノル4-オキサ-4。8-インタ-m-フエニレン
PGI<sub>2</sub> メテルエステル、11-アセタート(1.58
8、3.25 mmol)をメタノール(100㎡)に
勝かし、漢拌しながら三塩化セリウム・7水和物
(1.468、3.9 mmol)を加えて溶かした。と

(シリカゲル: 酢酸エチル/シクロへキサン=2/1)
で分離精製すると、低福性の留分の16、16ジメチル-15-エピ-20a、20b-ジホモ
-2、5、6、7-テトラノル-4-オキサ-4。
8-インターm-フエニレン PGI2 メテルエステ
ル(収量602号、1.35 mme4、収率425分)
及び高極性の留分の16、16-ジメテル-204、
20b-ジホモ-2、5、6、7-テトラノル4-オキサ-4、8-インターm-フエニレン
PGI2 メテルエステル(収量642号、1.44 mmo4、収率45.3分)が待られた。これらの得
造は以下のデータにより確認された。
16、16-ジメテル-20a、20b-ジホモ
-2、5、8、7-テトラノル-4-オキサ4、8-インターm-フエニレン PGI2 メテルエステル

m.p. 91.8℃~92.5℃(再結晶溶脈:酢酸エチルノ n - ヘキサン, 1/1)

# 特開昭 62-265279 (189)

IR(KBr法): 3360.3300,2950,2910.

2850,1760.1620.1590,

1485,1480,1435,1370,

1290.1205.1185.1170.

1140,1110.1080.1070.

1025,990,970.945.910.

885.870.820.775.750.

720.670 -- 1

NMR(400MHs, CDC&s, 8): 0.86 (3H. = ); 0.9 (3H.

0);0.8-1.0(3H,m);1.15-1.4

(10H, m); 1.85-1.95(1H, m);

2.0 - 2.1 (1H.m); 2.46(1H.q.

J = 8.3 Hs); 2.4 - 2.6 (1 H . m); 2.6

-2.7 (1H,m); 3.46 (1H,t.

J=8.3Hs);3.79(3H.s);3.84

(1H, d, J=6.8Hz); 3.85-4.0

(1H,m);4.72(2H, a);5.15-

5.3(1H,m):5.5-5.8(2H,m);

NMR (400MH\*, CDC43, 8): 0.87 (3H, \*): 0.90

(3H, a); 0.8-0.9 (3H, m); 1.15

-1.4(10H,m);1.45-1.55(1H.

m); 1.7 - 1.8 (1 H, m); 2.0 - 2.1 5

(1H,m); 2.55(1H,q,J=8.0Hs);

2.6 - 2.7 (1 H, m); 3.5 3 (1 H, t,

J=8.0 H: ): 3.85 - 4.05(2 H.m):

3.79(3H. a); 4.73(2H. a); 5.2

-5.3(1H,m):5.6-5.8(2H,m):

6.7 - 6.9 (3H.m)

MASS(E1 法、m/e):466(M+)

元次分析值

計算値 (C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub>として) 実関値

C (49) 6 9.9 3 7 0.2 2

H (%) 8.58 8.52

奖油例26

16,16-シメテル-204,206-ジホ

モ-2,5,6,7-テトラノル・4-オギサー

6.7 - 6.9 (3 H , m )

MASS(EI 法、m/+):446(M+)

元素分析值

計算値(C24H38O4として) 実測値

C (96) 6 9.9 3

7 0.1 1

H (6) 8.5 8

8.5 6

1 6 , I 6 - ジメナル - 1 5 - エピ - 20s , 20b

- ジホモー2,5.6,7-テトラノルー4-オ

キサ-4,8-インタ-m-フエニレン PGI<sub>2</sub> メ

ナルエステル

m.p. 79.8~80.5℃(再結晶溶鉄:酢波エテル/n-

ヘキサン , 3/2 )

IR(KBr 法): 3350,2960,2920,2860,

1750,1730,1610,1585.

1480,1455,1370,1300.

1270.1260,1210.1190.

1110,1060,1020,980,

960,880.850,755,720cm-1

#### 4 , 8 - インターm - フェニレン PGI<sub>2</sub> (188)

188

16.16-ジメチル・20a,20b-ジホモ-2,5,6,7-テトラノル・4-オキサー4.8-インターm-フェニレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル(300%、0.67mmol)をメタノールに存かし、氷冷下で1規定水酸化ナトリウム水溶液(5.15ml、5.15mmol)を設拌しながら加え、室温で1時間提拌した。この反応溶液に氷冷下で1規定塩酸を加えて中和した後濃縮した。後縮残渣に水(20ml)を加え、酢酸エチル(50ml×2回)で抽出し、酢酸エチル層を水(20ml

特開昭62-265279 (190)

×1回)及び飲和食塩水(20x1×1回)で洗い。 細水硫酸ナトリウムで乾燥後激縮すると油状の 16,16-ジメナル-20 a,20 b - ジホモ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インタ・ローフエニレン PGI。が得られた (収量253時、収量91多)。との構造は以下 のデータにより確認した。

IR(放嶼法): 3380.2960,2930,2880, 1730,1610,1585,1480. 1450,1430,1355,1280, 1250,1180,1110,1020, 970.940.880.850.820. 750.720cm-1

NMR (400MH: ,DMSO, 8): 0.79 (3H, .): 0.813 (3H, s); 0.85(3H, t, J=6.6 Ha): 1.1 - 1.4 (10H.m): 1.65-1.75(1H.m); 2.15-2.25(1H, m): 2.4 - 2.6 (1 H, m): 3.4 2 (1 H.

16,16-リメテル-15-エピ-204, 206-ジホモー2、5、6、7-テトラノルー 4-オキサー4,8-インターm-フエユレン PGI<sub>2</sub> メナルエステル(300時、0.6 4 4 mm+4) をメタノール(40g)に溶かし、水冷下投搾し ながら1 規定水酸化ナトリウム水溶液( 5.2 至6。 5.2 mmo4 )を加え、室弧で1時間投撑した。と の反応部被に氷冷下で1銭定塩酸を加えて中和し た後後離した。後端幾後に水(20%)を加え、 酢酸エチル(50叫×2回)で抽出し、水(20 以×1回)及び位和食塩水(20以×1回)で洗

1. J=90Hs); 3.6 - 3.8 (2H, m); 4.5 - 4.6 (1H.m); 4.64 (2H.s); 4.7 - 4.8 5 (1H, m); 5.0 - 5.1 5 (1H. m); 5.54 (1H, dd, J=7.1, 15A Ha); 5.6 3 (1H, dd, J=6.1, 15.4 Hs); 6.65-6.8(3H,m)

MASS(EI 法、m/+):432(M+)

高分解能マススペクトル

計算值(C2 H3 4 O4 · M+) 4322511 実現値(M+)

4 8 2.2 5 0 5

#### 突炸例27

16,16-ジメナル-15-エピ-204. 201-ジホモー2,5,8,7-テトラノルー 4 - オキサ・4 , 8 - インタ・m - フェニレン PGI (189)

い、無水硫酸ナトリウムで乾燥径濃縮した。濃雄 残凌を酢酸エテル(2㎡)とn~ヘキサン(1㎡) で再結晶すると白色結晶の18,18- リメチル - 15 - エピ - 20 4 , 20 b - ジホモ - 2 , 5 , 6 . 7 - テトラノル - 4 - オキサー 4 . 8 - イン ターローフエニレン PGI。 が得られた(収量 271 砂。 0.83 mme 4、 収率 9 7.4 % )。 この構造は 以下のデータにより確認した。

m·p· 68.9~70.8で(再結晶溶媒:酢酸エチル/α-ヘキサン, 2/1)

IR(KB:法): 3400,2940,2905,2850. 1720.1610.1590.1480. . 1455,1430,1370,1280, 1240.1185,1160.1105. 1020,970.940,885,850, 820.790.755.715.680cm-1 NMR (400MHs.DMSO.8): 0.85(3H.s);0.88

(3H. e): 0.8 - 1.0 (3H, m);

1.15-1.4(10H,m); 1.9-2.1(1H,m); 2.4-2.5(1H,m); 2.55-2.65

(1H,m); 3.43(1H,t,J=8.3Hs);
3.83(1H,d,J=6.8Hs); 3.853.95(1H,m); 4.0-4.5(2H,m);
4.63(1H,d,J=15.6Hs); 4.72

(1H,d,J=15.6Hs); 5.1-5.2

(1H,m); 5.5-5.7(2H,m); 6.66.9(3H,m)

MASS(EI 法、m/e):432(M+)

#### 元条分析值

計算値(C<sub>25</sub>H<sub>56</sub>O<sub>6</sub>として) 突砌値 C(約 69.42 69.73 H(約 8.39 8.28

(以下余白)

- 10℃で投拝している中に水業化ナトリウム (102.1期、2.70 mmo4) を加えて30分間 提拌した。反応基合物に水(10%)を加え、帯 鍵を留去した後沈殿をハイフロスーパーセルでろ 過し、そのろ液を酢酸エチル(50××4)で抽 出し、ついで酢酸エテル層を水(50%)かよび 的和食塩水(50ml)で洗い、無水碗酸ナトリウ ムで乾燥後温離すると曲状物が得られた。ペンセ ン共沸(20×1×3)、放圧により乾燥した役、 無水メタノール(40nl)に耐かし、ナトリウム - メトキシド(5.22規定、0.03 型、0.157 mmoL)を加え、アルゴン下室盛で一晩撹拌した。 反応混合物に酢酸を加えて出てとし、濃縮した後 水(20 xl)を加え、酢酸エナル(50 xl×4) で抽出した。ついで酢酸エテル層を水(50%) および飲和食塩水(50%)で洗い、無水就餃ナ トリウムで乾燥後緩縮すると油状物が得られた。 これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:

#### 実施例28

16,16-ジメテル-20m,20m,20m - トリホモ-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI<sub>2</sub> メナルエステル (190) かよびその15-エピ体

16,16-ジメナル-15-オキソ-20a,.
20b,20e-トリホモ-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インタ-ロ-フエニレン PGI<sub>2</sub> メナルエステル,11-アセタート(1.34769、2.69 mmol) をメタノール(50sl) に耐かし、三塩化セリウム・7水和物(1.00g、2.69 mmol) を加えて呑かし、

節段エチル/シクロへキサン= 2:1)で分益精 製すると、低径性の留分として16.16-ジメ チル・15-エピ・20a,20b,20cート リホモ・2,5,6,7-テトラノル・4-オキ サ・4.8-インタ・m・フエニレン PGI<sub>2</sub> メテ ルエステル(0.35358、0.767 mmoL、収 準28.5%)及び高極性の留分として16,16 - ジメチルー20a,20b,20cートリホモ - 2,5,6,7-テトラノル・4-オキサー 4.8-インタ・m・フエニレン PGI<sub>2</sub> メチルエ ステル(0.36518、0.793 mmcL、収率 29.5%)が得られた。これらの構造は以下のテータにより確認した。

1 6 , 1 6 - ジメナル - 20 a , 20 b , 20 e
- トリホモ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラノル - 4 オキサ - 4 , 8 - インタ - m - フエニレン PGI<sub>2</sub>
メチルエステル

# 特開昭62-265279 (192)

m.p. 72~74℃(酢酸エチルとシクロヘキサン から再結晶、無色針状結晶) IR(KBr 法): 3340,2950,2925,2855, 1761,1615,1598,1486, 1463.1373.1291.1207. 1189.1187.1161,1116. 1081,1069,1029,994, 972,948,890,860,830, 780,754,722,678,603cm-1 NMR (400 MHs, CDCL), 8): 0.83-0.95 (9H,m); 1.18-1.39 (12H,m); 1.88-2.11 (3H,m); 2.44-2.52(1H,m); 2.62-2.72(1H.m): 3.47(1H. t, J=8.79Hs); 3.79(3H, s); 3.84 (1H, 4, J=6.35H; ); 3.89-3.99(1H.m); 4.73(2H.e); 5.17-5.24 (1H,m); 5.58-5.74 (2H, m); 6.70-6.84(3H, m)

NMR(400MHz, CDCL<sub>2</sub>, d): 0.83-0.94(9H, m);

1.17-1.37(12H, m); 1.61
(2H, 程広い。); 2.04-2.13(1H,
m); 2.52-2.59(1H, m); 2.592.68(1H, m); 3.53(1H, t, J=
8.30Ha); 3.79(3H, s); 3.89
(1H, d, J=5.37Ha); 3.93-4.01
(1H, d, J=5.37Ha); 3.93-4.01
(1H, m); 5.64-5.78(2H, m);

6.71-6.85 (3H.m)

MASS ( EI 法、 m/• ): 460 (M<sup>†</sup> ) 高分解能マススペクトル

計算値(C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>,M<sup>+</sup>) 460.2824

突開催(M<sup>+</sup>) 460.2819

#### **実施例29**

16.16-ジメナル-20a.20b.20e
-トリホモ-2.5.6.7-テトラノル-4オキサ-4.8-インタ-m-フエニレンPGI<sub>2</sub>
(192)

高分解組マススペクトル
計算値(C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>,M<sup>+</sup>) 460.2824
実拠値(M<sup>+</sup>) 460.2802
16,16-ジメテル-15-エピ-20 a,
20 b,20 e-トリホモ-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フ

MA88(EI 法、m/\*): 460(M<sup>+</sup>)

エユレン PGI, メチルエステル

m.p. 102~103C(酢酸エテルとシクロヘキサン から再結晶、無色針状結晶)

IR(KBr 法): 3485,2950,2915,2850,
2800,1696,1617,1686,
1479,1459,1429,1392,
1379,1324,1300,1280,
1265,1195,1163,1110,
1067,1033,1004,983,
947.865,798,739,722,

16,18-ジメテル-201,206,20c
-トリホモ-2,5,6,7-テトラノル-4オキサ-4,8-インターエーフエニレンPGI2
メテルエステル(118.5 町、0.257 mmel)
をメタノール(2011)に得かし、水液化ナトリウム水溶液(1規定、0.77 mm、0.772 mmol)
を加え、アルゴン下室温で一晩漬拌した。反応温合物に塩酸(1規定)を加えて出2とした後メタノールを留去し、水(1011)を加えて酢酸エテル(2011×4)で油出した。ついで酢酸エテル(2011×4)で油出した。ついで酢酸エテルのでは、2011×4)で油出した。ついて酢酸エテルのでで、2011×4)で油出した。ついて酢酸エテルのでで、2011×4)で油出した。こので酢酸エテルので、2011×4)で油出した。こので酢酸エテルので、2011×4)で油出した。

### 特開昭62-265279 (193)

1 6 . 1 6 - ジメナル - 2 0 a . 2 0 b . 2 0 c - トリホモ - 2 . 5 . 6 . 7 - ナトラノル - 4 - オキサ - 4 . 8 - インタ - m - フエニレン PGI<sub>2</sub> が単一生成物として 1 1 1.1 P 得られた(収率 9 6.8 %)。 この構造は以下のアータにより強認した。

m.p. 61.5~62.5℃(酢酸エテルとシクロヘキサン

から再結晶、無色針状結晶)

IR(KBr法): 3400,2925,2860,1741,

1623,1593,1588,1565,

1538, 1295, 1245, 1189,

1110,1070,1028,972,

942,883.858,830,760,

7 2 8 cm - 1

MR(400MHs, CDCZ3+CD3 CD3, 4): 0.80-1.06

(9H,m);1.10-1.40(12H.m);

1.98 - 2.11 (1 H, m); 2.40 - 3.55

(5H, 幅広いm); 3.85(1H, d,

18,16-21+20-15-22-201, 20b.20e-19h2-2,5,6,7-+ トラノル・イ・オキサ・4 , 8 - インダー ローフ エニレン PGI, メチルエステル(119.9号。 0.260 mmoん ) をメタノール (2.0 型 ) に密か し、水散化ナトリウム水溶液(1規定,0.78%, 0.7 8 1 mmo L ) を加え、アルゴン下宝温で一晩 提拌した。反応混合物に塩酸(1規定)を加えて 出るにした後メタノールを留去し、水(10%) を加えて酢酸エチル(20××4)で抽出した。 ついて酢酸エテル層を水(20m)および飽和食 塩水(20㎡)で沈い、無水硫酸ナトリウムで乾 換後、機縮すると16,16-ジメテル-15xe-20a,20b,20c-19x4-2, 5,6,7-ナトラノル・4-オキサー4.8-インタ・m・フェニレン PGI2 が単一生成物とし て116.1 物得られた(収率100%)。この構 **造は以下のアータにより確認した。** 

J=5.86Hz); 3.88-4.02(1H.m); 4.64-4.79(2H.m); 5.15
-5.32(1H.m); 5.55-5.72(2H.m); 6.70-6.87(3H.m)

MASS(EI 法、m/o):446(M+)

高分解能マススペクトル

計算值 (C24H38Q4, M+) 446.2668

**突**谢催(M<sup>+</sup>)

4 4 6.2 6 7 2

突炮例30

16,16-V×+×-15-x2-20a.

20 6 . 20 . - トリホモ-2 . 5 . 6 . 7 - テ

トラノル・4ーオキサー4,8・インターm-フ

エコレン PGI<sub>2</sub> (193)

m.p. 69.5~71.0で(酢酸エテルとシクロヘキサンか ら再始品、無色針状結晶)

IR(KBr法): 3470,2955,2920,2850,

2 805.1687,1617.1592,

1487,1462,1432,1382,

1352,1307,1280,1262,

1205,1163.1112,1073,

1029.980,949,860,795.

760,724cm-1

(9H, m); 1.18-1.38(12H, m);

1.99 - 2.08 (1H,m); 2.43 - 2.51

(1H, m); 2.55-2.68(1H, m);

3.44-3.51 (1H,m); 3.57-4.30

(4日, 臨広いm); 4.62-4.72(2日,

m);5.14-5.21(1H,m);5.68-

5.78 (2H, m); 6.68-6.74(3H, m)

特開昭62-265279 (194)

MASS(EI 法、 m/a ): 44.6 (M<sup>+</sup>) 高分解能マススペクトル

計算值(C24H38O4,M+) 446.2669

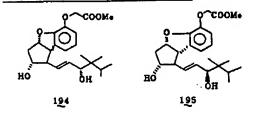
製剤値 (M<sup>+</sup>)

446.2658

#### 突施例31

16.16.17-トリメナル-2.5.6.
7.19,20-ヘキサノル-4-オキサ-4.8
-インタ-m-フエニレン PGI<sub>2</sub> メナルエステル

### (194) およびその1 5 - エピ体 (195)



16,16,17-トリメナル-15-オヤソ
-2,5,6,7,19,20-ヘヤサノル-4
-オヤサ-4,8-インタ-カ-フエニレンPGI<sub>2</sub>
メナルエステル、11-ブセタート(1.64288、

加え、漁棚した後、残渣に水(15%)を加え、 酢酸エチル(15××3)で抽出した。有機層を 合わせて水(45%)、飽和食塩水(45%)で 洗い、無水砂塩ナトリウム(158)で乾燥した 後週離すると、1.57018の曲状物が得られた。 この祖状物をカラムクロマトグラフィー(シリカ ゲル; 酢酸エチル/シクロヘキサン=2:1)で 精製すると、始めに低極性の16,16,17-トリメナル・15-エピ-2,5,6,7,19, 20-ヘキサノル・4-オキサ・4,8-インダ - m - フェニレン PG1, メテルエステル ( 541.3 刷、1.34 mmol)が43%の収率で得られた。 これを酢酸エナル/シクロヘキサン(1:1)で 再始品すると無色針状晶が得られた。続いて高極 性の留分から16、16、17-トリメナルー2、 5 . 6 . 7 . 1 9 . 2 O - ヘヤサノル・4 - オヤ サー4;8-インターm・フエニレン PGI2 メナ ルエステル ( 6 5 5.5 号、 1.6 2 mme4 ) が 4 4%

3.70 mm e 4 ) をメタノール(100 ml)に悪かし、三塚化セリウム・7水和物(1.3785 g、3.70 mm e 4 )を加えて唇かし、水冷下撹拌している中へ水深化ホウ果ナトリウム(11.3.4 mg、3.00 mm e 4 )を加えて45分間浸拌した後、水(50 ml)を加え、10分間浸拌した。反応混合物を適補した後、セライトを用いて吸引ろ通し、酢酸エナル(200 ml)で洗い、ろ紋を再び適補し、残渣を酢酸エナル(40 ml×3)で抽出した。有機局を合わせて水(100 ml)、約和食塩水(100 ml)で洗い、無水洗酸ナトリウム(30 g)で乾燥した後吸縮すると、15432 gの油状物が得られた。

次にこの油状物をペンセン(10 ml×2)で共 あした後、無水メタノール(25 ml)を加えて移 かし、5.22 規定のナトリウムメトキシド(0018 ml、0.93 mmoと)を加え、アルゴン気流下宣復 で一夜接押した。反応過合物に酢酸(0.1 ml)を

の収率で得られた。これを酢酸エテル/シクロへ キサン(1:1)で再結晶すると無色針状晶が得 られた。これらの構造は以下のアータより罹躁し た。

1 6 , 1 6 , 1 7 ~ トリメナル ~ 2 , 5 , 6 , 7 ,
1 9 , 2 0 ~ ヘキサノル ~ 4 ~ オキサ ~ 4 , 8 ~
インタ ~ m ~ フェコレン PGI<sub>1</sub> メナルエステル
m.p. 100 ~ 10 0.5℃

IR(KBr法): 3330.2953,1759,1605,
1584,1480,1459,1433,
1365,1285,1206,1186,
1155,1118,1085,1063,
1024,1005,985,969,943,
891,859,825,780,751,
720,680,603cm<sup>-1</sup>

NMR(409MHs,CDCL<sub>5</sub>, d): 0.76(3H, s); 0.86

(3H, s); 0.87(3H, d, J=6.84

Hs); 0.90(3H, d, J=6.84Hs);

### 特開昭62-265279 (195)

1.6-1.7(1H、健康(); 1.691.80(1H,m); 2.02-2.12(1H,m); 2.2-2.3(1H,健康(););
2.47-2.56(1H,m); 2.62-2.72(1H,m); 3.48(1H,t,J=8.3Hx);
3.79(3H,s); 3.91-4.00(1H,m); 4.03-4.09(1H,m); 4.73(2H,s); 5.17-5.27(1H,m);
5.62-5.78(2H,m); 6.72-6.83(3H,m)

MABS (EI法、m/·): 404 (M+)

高分解能マススペクトル

計算值 (C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>, M<sup>+</sup>) 404.2199

実別値(以+)

404.2194

1 6 , 1 6 , 1 7 - トリメナル - 1 5 - エピ - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 9 , 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキ サ - 4 , 8 - インチ - m - フエニレン PGI<sub>2</sub> メナ ルエステル

(1H,m); 5.65-5.82(2H,m);

6.73-6.88 (3H,m)

MASS(EI法、m/·):404(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算值(C<sub>23</sub>H<sub>52</sub>O<sub>4</sub>, M<sup>+</sup>) 404.2199

.突刚值(XI<sup>+</sup>)

4 0 4,2.2 1 4

(以下余白)

m.p. 83.5~84 T

IR(KBr法): 3325.2960.1750.1732, 1616.1584.1483.1460, 1366.1342,1270,1223. 1195,1115,1024.1012, 962.885.861.841,761,

722,699,619cm<sup>-1</sup>
NMR(400MHz.CDC2<sub>5</sub>,8):0.75(3H,0).0.86
(3H,d,J=6.84Hz);0.89(3H,d,J=6.84Hz);0.87(3H,0);
1.42-1.48(1H,個広いa);1.57
-1.63(1H,低広いa);1.681.80(1H,m);2.05-2.15(1H,m);2.51-2.60(1H,m);2.60-

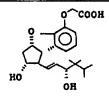
2.70(1H,m); 3.53(1H,t,J= 8.3Ha); 3.79(3H,e); 3.94-4.03(1H,m); 4.08-4.12(1H,

m);4.73(2H, a);5.20-5.28

與施例 3 2

18,18,17-トリメナル-2,5,6, 7,19,20-ヘキサノル-4-オヤサ-4,

8-インターm-フエユレン PGI 2 (196)



196

16.16.17-トリメナル-2.5.6.
7.19,20-ヘキサノル-4-オキサ-4.8-インタ-m-フエニレンPGI<sub>2</sub>メナルエステル(113.3 可、0.28 mmoと)をメタノール(15 M) に溶かし、1 規定の水飲化ナトリクム水溶散(0.8 4 M, 0.8 4 mmoと)を加え、アルゴン気流下寅低で2時間批拌した。反応混合物に1 規定塩酸(1 M) を加え、漁船した侵夷液に水(15 M)を加えて酢酸エチル(15 M×3)で抽出した。

# 特開昭 62-265279 (196)

有機層を合わせて水(45 ml)、飽和食塩水(45 ml)で洗い、無水炭取ナトリウム(108)で乾燥した後機駅すると16、16、17-トリメチル・2、5、6、7、19、20・ヘキサノル・4・オキサ・4、8・インタ・m・フェニレンPGI2(109.2時、0.28 mmo4)が単一生成物として定量的に得られた。とれを酢酸エチル/シクロヘキサン(3:1)から再結晶すると無色針状品が得られた。との構造は以下のデータより確認した。

m.p. 1 3 6~1 3 8 C

IR(KBr法): 3350(3650~2125),3030,
2952.2880.1738.1612,
1597.1480.1459.1430,
1360.1283,1224,1193,
1151.1106,1064,1026,
1007.967,947,894,856,
786.763,724,604cm<sup>-1</sup>

NMR (400 MHx, CDCL<sub>3</sub>, 3) : 0.75(3H, s);

0.85(3H, s); 0.89(3H, d, J=6.84

Hz); 1.67-1.76(1H, m); 2.01

-2.08(1H, m); 2.43-2.52(1H, m); 2.58-2.66(1H, m); 3.46

(1H, t, J=8.3Hs); 3.5-4.1

(3H, 每広い s); 3.86-3.95(1H, m); 4.04(1H, d, J=6.35 Hs);

4.67(1H, d, J=16.6Hs); 4.74

(1H, d, J=16.6Hs); 514-523

(1H, m); 5.58-5.70(2H, m);

6.72-6.82(3H, m)

MASS (EI 法、m/+):390(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算値(C<sub>22</sub>H<sub>50</sub>O<sub>4</sub>,M<sup>+</sup>) 390,2042 実例値(M<sup>+</sup>) 390,2056

#### 央施例 3 3

16.16,17-トリメナル-15-エピー 2,5,6,7,19,20-ヘキサノル-4=

オキサ・4 ・8 - インタ・m - フエニレン

PGI 2 (197)

16,16,17-トリメチル-15-エピー
2,5,6,7,19,20-ヘキサノル-4オキサ-4,8-インターm-フエコレン
PGI<sub>2</sub>メチルエステル(115.3 m, 0.29 mmol)
をメタノール(15 M) に咎かし、1 規定の水酸
化ナトリウム水溶液(0.86 M, 0.86 mmol)を
加え、アルゴン気能下室値で2時間後拌した。反

応温合物に1 規定塩酸(1 ml)を加え、濃酸した 後残造に水(1 5 ml)を加えて、酢酸エテル(15 ml×3)で抽出した。有機層を合わせて水(4 5 ml)、約和食塩水(4 5 ml)で洗い、無水硫酸ナ トリウム(1 0 g)で乾燥した後機離すると16。 1 6 , 1 7 - トリメテル - 1 5 - エピー2 , 5 。 6 , 7 , 1 g , 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサー 4 , 8 - インターカーフエエレン PGI<sub>2</sub>(111.0mp, 0.2 g mmo1)が単一生成物として定量的に得られ た。これを酢酸エテル/シクロヘキシル(3:1) から再結晶すると無色針状晶が得られた。この構 遠は以下のデータより確認した。

m.p. 8 4 ~ 8 5. 5 °C

IR(被膜法):3400(3680~2180).2954.

1735.1614.1584.1480.

1458.1432.1371.1280.

1243.1184.1104.1022.

966.880.785.763.715cm<sup>-1</sup>

### 特開昭62-265279 (197)

NMR (400 MH x . CDC 2 3 , 3): 0.7 5 (3 H , a); 0.8 6 (3 H . d , J = 6.8 3 H x); 0.8 9 (3 H . d , J = 6.8 3 H x); 0.8 5 (3 H . a); 1.6 8 - 1.7 8 (1 H , m); 2.0 3 - 2.1 3 (1 H , m); 2.5 3 - 2.6 8 (2 H , m); 3.5 0 - 3.5 8 (1 H . m); 3.9 5 - 4.0 3 (1 H . m); 3.2 - 4.1 (3 H . 係以 a); 4.0 8 - 4.1 1 (1 H . m); 4.6 5 - 4.8 2 (2 H . m); 5.2 1 - 5.2 8 (1 H . m); 5.6 5 - 5.8 0 (2 H . m); 6.7 3 - 6.8 9 (3 H . m)

MASS(EI法, m/•):390(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算値(C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>.M<sup>+</sup>) 390.2042

突閉位(M<sup>+</sup>)

390.2034

実施例34

17,17-ジメナル-2,5,6,7-ナトラノル-4-オキサ-4,8-インタ-ロ-フエニレン PGI<sub>2</sub> メナルエステル (198) かよびその15-エピ体 (199)

せて水(50 ml)、 粒和食塩水(50 ml)で洗つた。 無水碳酸マグネシウムで乾燥を機械すると
2.27 g の袖状物が得られた。

次に、この油状物をアルゴン雰囲気下で無水メタノール(50 ml)に耐かし、ナトリウムメトキシャのメタノール溶液(5.2 2 規定、0.2 6 ml。
1.3 6 mmol)を加え、窒益で21時間攪拌した。
この反応液を酢酸で中和し、漁稲後水(30 ml)を加え、酢酸エチル(80 ml)で抽出した。有機層を増和食塩水で洗い、無水硫酸マグネンウムで乾燥後濃縮した。待られた残液をメルク社ローバーカラム(シリカゲル:酢酸エチル/シクロヘキサン4:1)で分離精製すると、低低性の留分として白色結晶の17,17-ジオナル-15-エピー2.5.6,7-テトラノル-4-オキサー4,8-インダーm-フェニレンPGI2メテルエステル(708 ml、169 mmol,収率39.8 ml)をよび高低性の留分として油状の17,17-ジ

17,17-ジメチル-15-メキソ-2,5,6,7-テトラノル-4-メキサ-4,8-インターm-フェニレンPG12メテルエステル,11-ベンソアート(2,218,4,25 mmol)をメタノール(80 ad)に沿かし、この沿液に三塩化セリウム・7水和物(2,068,5,53 mmol)を加えて-30でに冷却し、水栗化ホク索ナトリウム(96.5 mg,2.56 mmol)をゆつくり加えた。-30でで30分間提押した後飽和設設水栗ナトリウム水溶液(20 ad)を加えて炉過し、化設物を酢酸エチル(30 ad)を加えて炉過し、化設物を酢酸エチル(20 ad×3)で洗い、炉液を合わ

メナル - 2 , 5 , 6 . 7 - サトラノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インタ - m - フエコレン PGI<sub>2</sub> メナルエステル ( 6 8 7 mg , 1.6 4 mmol, 収率 38.7 が 待られた。これらの構造は以下のデータにより確認した。

17.17-ジメナル-2,5,6,7-テトラ ノル-4-オキサ-4,8-インターローフエニ レンPGI,メチルエステル

IR(被跌法):3350.2950,1760,1660.

1620,1590,1480,1460,

1440,1360,1300,1220,

1190,1100,1030.970.890.

860.830.760,730,670cm<sup>-1</sup>

NMR (400 MHz, CDC43, 8): 0.90 (3H, t, J=

6.6 Hz ); 0.9 4 9 (3 H. =); 0.954

(3H, s); 1.2 - 1.25 (4H.m);

1.46(1H, dd, J=5.1, 14.3 Hz);

1.51 (1H, dd, J=6.8, 14.3 Hz),

# 特開昭62-265279 (198)

1.6 - 1.9 (2 H, m); 2.0 5 (1 H, d d d, J = 5.4, 8.8, 1 3.7 Hs); 2.4 - 2.5 (1 H, m); 2.6 3 (1 H, d d d, J = 6.4, 7.3, 1 3.7 Hs); 3.4 8 (1 H, t, J = 8.8 Hs); 3.7 9 (3 H, s); 3.9 - 4.0 (1 H, m); 4.2 5 - 4.3 5 (1 H, m); 4.7 2 (2 H, s); 5.2 0 (1 H, d d d, J = 5.4, 7.3, 8.8 Hs); 5.5 5 - 5.7 (2 H, m); 6.7 - 6.7 5 (3 H, m)

MASS(EI法, m/+):418(M<sup>+</sup>) 高分解能マススペクトル

MASS(EI伝, m/。):418(M<sup>+</sup>)

元素分析

計算似(C24H34O4として) 実測値

C: 68.87

C: 68.75

H: 8,19

H: 8.2 9

実施例35

17,17-ジメテル-2,5,6,7-テト ラノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエ

コレン POI<sub>2</sub> (200)

200

17,17-ジメナル-2,5,6,7-テトラ ノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエコ レンPGI<sub>2</sub> メナルエステル(420時,1.00 1740,1620,1590,1490,
1460,1300,1270,1260,
1220,1200,1120,1090,
1020,980,950,890,860,
760,730cm<sup>-1</sup>

NMR (400 MHs, CDCL<sub>3</sub>, \$): 0.90 (3 H, t, J=6.4 Ha); 0.949 (3 H, a); 0.954 (3 H, a); 1.2-1.3 (4 H, m); 1.35-1.55 (3 H, m); 1.65-1.75 (1 H, m); 2.09 (1 H, d d d, J=4.7, 7.3, 14.2 Ha); 2.53 (1 H, q, J=8.3 Ha); 2.61 (1 H, d d d, J=6.4, 7.3, 14.2 Ha); 3.52 (1 H, t, J=8.3 Ha); 3.79 (3 H, a); 3.9-4.0 (1 H, m); 4.3-4.4 (1 H, m); 4.73 (2 H, a); 5.23 (1 H, d d d, J=4.7, 7.3, 8.3 Ha); 5.6-5.7 (2 H, m); 6.7-6.85 (3 H, m)

m.p. 96-97C

IR (KBr法): 3360,2960,2930,2870, 1770,1740,1620,1590, 1490,1460,1430,1380.

# 特開昭 62-265279 (199)

1370.1340.1280.1250. .1200.1170.1120.1070. 1030,970,940.890.870. 830,790,760,730,710,610, 550.520cm-1

NMR (400 MHz, CDC $L_5$ ,  $\delta$ ): 0.9 0 (3 H, t, J=6.6 Ha); 0.9 37 (3H, a); 0.9 4 2 (3H. •); 1.15-1.4(4H.m); 1.43(1H. dd, J=5.4,14.8Hs);1.52(1H, dd, J = 6.8, 14.6 Hs); 1.99(1 H, ddd. J= 4.9 , 8.8 , 1 3.5 H = ); 2.35-2.45(1H,m); 2.57(1H,dt,J= 6.5 , 1 3.5 Hz ) ; 3.4 4 (1 H , t , J= 8.3 H z ); 3.6 - 3.8 (2 H , m); 3.8 5 - 3.9 5 (1 H . m); 4.2 - 4.3 (1H. m); 4.63(1H, d, J=16.6Hs); 4.71(1H,d,J=16.6H=);5.1-5.2 (1 H, m); 5.5 - 5.6 5 (2 H, m);

0.83 mmol)をメタノール(30 M) に참かし、 この船散に 0.7 5規定の水酸化ナトリウム水溶液 (6 ml, 4.5 mmol)を加え、盆温で2時間提押し た。皮店混合物を機縮し、改造に水(30%)を 加え、1規定塩散にて出ー4とし、酢酸エテル (60 ml, 20 ml×2) で抽出した。有機層を合 わせて飽和食塩水(30㎡)で洗い、無水砂酸マ グネシウムで乾燥後級銀寸ると3 4 4 時の粗結晶 が得られた。との祖結晶を酢酸エチルで再結晶す ると白色結晶の17、17-ジメナル-15-エ ピー2、5、6、7ーナトラノル・4ーオキサー 4,8-124-m-7x=vyPGI, (248 mp, 0.61 mmol)が74.4 多の収率で得られた。 との構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 116-117C

IR(KBr法): 3370.2970,2940.1740, 1710,1620,1590,1490,

1470.1430.1370.1340.

6.65-6.8(3H,m)

MASS(EI法, m/+):404(M+)

高分解能マススペクトル

計算值(C23H32O4,M+) 404.2199

実訓値(M<sup>+</sup>)

404.2207

### 突泊例36

17,17-22+2-15-24-2,5, 6,7-ナトラノルー4-オキサー4,8-イン

メー m - フエニレン PGI,(201)

17,17-ジメナル-15-エピ-2,5,6, 7-テトラノル-4-xキサ-4·8-インタ・ m - フェュレン PGI<sub>2</sub> メナルエステル( 345時,

> 1310,1280,1260,1200, 1170,1120,1080,1060, 1040.980.960.940.920. 890,860,830,790,770,730, 710.630.590 at 1

NMR (400 MHs, CDC $L_{3}$ , 3): 0.89 (3H, t, J=6.6 Ha); 0.9 41 (3H, a); 0.9 45 (3H, s); 1.15-1.3(4H,m); 1.4-1.55 (2H.m); 2.0 - 2.1 (1H.m); 2.45-2.6 (2 H, m); 3.2 - 3.4 (2 H.m); 3.51(1H, t, J=8.1Hs); 3.97  $(1H, q, J=7.0H \pm); 4.25-4.35$ (1H,m); 4.65(1H,d,J=16.4)Hs); 4.71 (1 H, d, J= 16.4 Hz); 5.15 - 5.3 (1 H, m); 5.8 - 5.7 (2H,m); 6.7 - 6.9 (3H,m)

MASS(EI法, m/e): 404(M+)

### 特開昭 62-265279 (200)

### 元常分析

計算値(C25H32O4として) 與跳値

C: 68.29 C: 68.03

н: 7.97 н: 8.02

(以下余白)

#### 美始例 3 7

18,18-ジメナル-2,5,6,7-ナトラノル-4-オキサ-4,8-インターm-フエニレン PGI2 メナルエスナル(202) およびその15エピ体(203)

18,18-ジメテル-15-オキソー2,5,6,7-ナトラノル・4-オキサー4,8,インターm-フエエレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル11-ペンプアート(1.888,3.62 mmol)をメダノール(200㎡)に潜かし、抜粋しながら三塩化セリウム・7水和物(1.638,4.38 mmol)を加えて潜かした。との配合溶液を-20℃に冷

中し、水素化ホウ米ナトリウム(53.7 m。
1.45 mmel)をゆつくり加え、そのまま20分間投控した。この反応混合物を0でにもどし、飽和及吸水米ナトリウム水粉液(15 ml)を加え、泸道後機関した。破解技法に水(20ml)を加え、泸道後機関した。破解技法に水(20ml)を加え、酢酸エナル(50ml×2回)で抽出し、酢酸エナル(50ml×2回)で抽出し、酢酸エナルが増を水(20ml×1回)及び飽和食塩水(20ml×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後機和すると治状物(1.868)が得られた。

次にこの他状物をアルゴン等観気下で無水メタ ノール(50㎡)に溶かし、ナトリクムメトキシ ド(5.22㎡、0.2㎡、1.07 mmel)を加え、 宮温で14時間提拌した。この反応混合物 を酢酸で中和し、繊維浸水(20㎡)を加 え、酢酸エテル(50㎡×2回)で抽出し、 酢吸エテル湯を水(20㎡×1回)及び飽 和食塩水(20㎡×1回)で洗い、無水焼 酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。透離幾強 モメルク社、ローパーカラム(シリカゲル: 酢酸 エテル/シクロヘキサン、2/1) で分離精製すると、低極性の留分の18,18-ジメテル-15-エピ-2.5,6,7-テトラノル-4-オキサー4,8-インターm-フエニレンPGI2メテルエステル(収益645時,1.54mmol,収率43.3%)及び高極性の皆分の18,18-ジメテル-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサー4,8-インターm-フエニレンPGI2メテルエステル(収量589時,1.41mmol,収率39.6%)が得られた。これらの構造は以下のデータにより確認した。

1 8 , 1 8 - レメナル - 2 , 5 , 6 , 7 - ナトラ ノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インタ - m - フエニ レン PGI<sub>2</sub> メナルエステル

m.p. 113.2~114.2℃(再結晶溶媒:酢酸エテル/n-ヘキサン、1/1)

IR(KBr法): 3340,2950,2860,1750,

### 特開昭 62-265279 (201)

1610,1590,1480,1456, 1430,1365,1290,1205, 1110,1170,1110,1090, 1070,1025,970,945,886, 850,820,775,750,720, 670 cm<sup>-1</sup>

NMR (400 MHz, CDCL<sub>3</sub>, 8): 0.82(3H,t,J=7.6Hz); 0.85 (6H,s); 1.24(2H,q,J=7.6

1.35-1.6(2H,m); 2.0-2.1(2H.m); 2.45(1H.g.J=8.2Hr);

Hx ); I.1-1.3(2H,m);

2.4-2.5(1H,m); 2.6-2.8(1H,

m): 3.46(1H.t, J=8.2Hz);

3.79(3H, a); 4.72(2H, a); 5.1-5.3(1H, m); 5.5-5.8(2H.

m); 6.7-6.9(3H,m)

MASS (EI法, m/+): 418(M+)

1.24(2H,q,J=7.6Hz); 1.1-1.3
(2H.m); 1.4-1.6(2H,m); 2.02.1(2H,m); 2.45(1H,q,J=8.3
Hs); 2.4-2.5(1H,m); 2.6-2.7
(1H.m); 3.46(1H,t,J=8.3Hz);
3.79(3H,s); 3.85-3.95(1H,m);
4.0-4.1(1H,m); 4.0-4-1-(-1H,m);
4.72(2H,s); 5.1-5.3(1H,m);
5.5-5.7(2H,m); 6.7-6.9(3H,m)

MASS ( EI 法 , m/ · ) : 418 (M+)

元素分析

計算版 (C<sub>24</sub>H<sub>54</sub>O<sub>6</sub> として), 実測値

C (5) 6 8.8 7

6 8.9 8 8.2 5

H (5) 8.19

### 実施例38

18,18-ジメチル-2,5,6,7-テト ラノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエ =レンPGI<sub>2</sub>(204) 元集分析

計算値(C<sub>24</sub>H<sub>54</sub>O<sub>4</sub>として)。 実例値 C 内 68.87 68.85

H (%) 8.19

8. 2 2

18,18-ジメナル-15-エピ-2,5,6,7-ナトラノル-4-オキサ-4,8-イン タ-m-フエニレン PGI,メナルエスナル

m.p : 113.1~113.5℃ (再結晶溶媒:酢酸エデ

ル/ェーヘキサン, 4/3)

IB (RBr 法): 3300,2960,2870,1760.

1610,1590,1490,1460,

1430,1370,1290,1205,

1190,1170,1160,1110,

1080,1070,1025,1000,

970,945,890,855,825.

NMR (400 MHz, CDC43, 8): 0.82(3H, t, J=7.6Ht); 0.85(6H.\*);

780,750,715,705,670 cm<sup>-1</sup>

18,18-ジメナル-2,5,8,7-ナトラノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI2メナルエスナル(332号,0.797mmel)をメタノール(40㎡)に참かし、氷冷下撹拌しながら、0.725規定水酸化ナトリウム水溶液(8.8㎡,6.4 mmel)を加え、室温で1時間撹拌した。との反応混合物に氷冷下で1規定塩酸(6.4㎡)を加えて中和した浸透縮した。浸料残渣に水(20㎡)を加え、酢酸エチル(50㎡)×2回)で抽出し、酢酸エチル層を水(20㎡

特開昭62-265279 (202)

×1回)、飽和食塩水(20㎡×1回)で洗い、 無水低限ナトリウムで乾燥後濃和した。残縮残渣 を酢酸エテル(2㎡)とローヘキサン(2㎡)で 再結晶すると白色結晶の18,18-ジメテルー 2,5,6,7-テトラノルー4-オキサー4, 8-インターローフエニレンPGI2が待られた (収量296両,0.733mme1,収率91.95)。 この構造は以下のデータにより確認された。 m·p·1426~143.9℃(再動品複媒、酢酸エテ

ル/a - ヘキサン,1/1)
IR(KBr法):3400,2980,1730,
1610,1585,1480,1475,

1420.1280,1250,1190,

1110.1060.1020.850, 790.780.720.cm<sup>-1</sup>

NMR ( 400 MHz , DMSO , 8 ) : 0.81(6H, s); 0.7-0.9(3H, m); 1.19(2H, q, J=7.5Hz); 1.1-1.5(4H, m);

18.18-ジメナル-15-エピ-2,5,6.7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGIzメナルエステル(408 中,0.98mmol)をメタノール(40x1)に附かし、水冷下撹拌しなが50.725規定水酸化ナトリウム水溶液(10.8x1,7.8 mmol)を加え、室園で1時間撹拌した。反応混合物に水冷下で1規定塩酸(7.8x1)を加えて中和した浸透離した。浸漉浸液に水(20x1)を加え、酢酸エテル(50 x1×2回)で抽出し、酢酸エテル磨を水(20x1×1回)及び飽和食塩水(20x1×1回)で洗い、

1.6-1.8(1H,m); 2.1-2.3(1H,m); 2.4-2.6(1H,m); 3.41(1H,t, J=9.0Hs); 3.6-3.8(1H,m); 3.8-4.0(1H,m); 4.64(2H,s); 4.6-4.7(1H,m); 4.8-4.9(1H.m); 5.08(1H,q,J=9.0Hs); 5.48(1H,dd,J=5.6,15.4Hs); 5.62(1H,dd,J=7.6,15.4Hs); 6.6-6.9(3H,m)

MASS(EI 法, m/+): 404(M<sup>+</sup>) 元素分析

計算値(C23H32O4として),実制値

C (5) 58.29

6 8.0 1

H (6)

7.97

7.98

実施例39

18,18-ジメテル-15-エピ-2,5, 6,7-テトランル-4-オキサ-4,8-イン チーエーフエニレン PGI<sub>2</sub>(205)

無水破散ナトリウムで乾燥後濃縮した。機能残強を酢散エテル(3 N)とローヘキサン(2 N)で再結晶すると、白色結晶の18,18-ツメテルー15-エピー2,5,6,7-テトラノルー4ーオヤサー4,8-インターエーフエニレンPGI2が持られた(収量371平,9.18 mmol、収率94.15)。この構造は以下のデータにより確認された。

m-p・: 143.2~1.44.1℃ (再結晶溶線:酢酸エ テル/ェーへキサン、3 / 2 )

IR(KBr法):3400.2950.1740.1705,
1610.1590.1490.1460.
1425.1360.1280.1260.
1200.1170.1110.1070.
1025.960.855.790.775,
735.720.m<sup>-1</sup>

NMR (400 MHs, DMSO, 8); 0.81(6H, s); 0.7-0.9(3H, m); 1.19(2H, q,

特開昭62-265279 (203)

J = 7.5 Hz); 1.0-1.5 (4H,m); 2.1-2.3 (1H,m); 2.4-2.6 (1H,m); 3.4 (1H,t,J=8.8Hz); 3.65-3.8 (1H,m); 3.85-4.0 (1H,m); 4.64 (2H,s); 4.7-4.9 (1H,m); 5.0-5.1 (1H,m); 5.48 (1H,dd,J=5.9, 15.1Hz); 5.62 (1H,dd,J=7.6, 15.1Hz); 6.6-6.8 (3H,m)

MASS(EI 法, m/+): 404(M+)

元素分析

計算値(C23H52O4 として),実制値

C (6)

68.03

H (%)

7.97

68.29

7.99

(以下介白)

実施例 40

16-メナル-2,5,6,7-ナトラノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレン PGI。メナルエステル (206) およびその15-エ ピ体 (207)

206

207

16-メナル-15-オキソ-2,5,6,7
-ナトラノル-4-オキサ-4,8-インターm
-フェニレンPGI:メナルエステル,11-ペン
ソアート(1.68%、3.32 mmol)をメタノール
(70×)に務かし、提择したがら三塩化セリウム7水和物(249%、6.69 mmol)を加えて裕

かした。との混合商液を一10℃に冷やし、水果化ホウ菜ナトリウム(188m、497mmol)をゆつくり加え、そのまま20分間撹拌した。との反応混合物に飽和炭酸水果ナトリウム水剤液(30㎡)を加え、炉過失機離した。凝縮残渣に水(20㎡)を加え、貯酸エテル(50㎡×2回)で抽出し、貯蔵エテル層を水(20㎡×1回)及び飽和

大塩水(20㎡×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃離すると抽状物(1.7g)が得られた。

次にこの油状物を無水メタノール(30 ml)に 溶かし、アルゴン雰囲気下でナトリウムメトキンド(5.22 N、0.17 ml、0.84 mmol)を加え、 室温で14時間投持した。との反応傷合物を酢酸 で中和した姿微縮した。機能残渣に水(20 ml) を加え、酢酸エチル(50 ml×2回)で抽出し、 酢酸エチル層を水(20 ml×1回)及び飽和食塩 水(20 ml×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウム で乾燥後過越した。機能残強をメルク社のローパーカラム(シリカゲル、酢酸エテル/シクロへキサン、2/1)で分離精製すると、低低性の留分の16-メテル-15-エピ-2.5,6.7-テトラノル-4-オキサー4.8-インターmーフエニレンPGI。メテルエステル(収量539号、1.33mmol、収率40号)かよび高値性の留分の16-メテル-2.5,6.7-テトラノル-4-オキサー4,8-インターm-フエニレンPGI。メテルエステル(収量495号、1.23mmol、収率:36.95)が得られた。これらの構造は以下のデータにより確認した。

1 6 - メテル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラノル - 4 - オキサ・4 , 8 - インタ - m - フエユレン PGI: メテルエステル

m.p. 107.2~123.4℃( 将結晶溶鉄、酢酸エチル:

π -ヘキサン= 5 : 2 )

IR (KBr法):3400.2940.2905.2860.1730.

特開昭 62-265279 (204)

1610.1590.1480,1450,1430.1370.

1280.1245,1195,1\$\( 60\),1110.1015,

960.940.890.855,820.785.755.730 cm \(^{-1}\)

NMR(400 MHz, CDCLz, \$\(^{2}\)): 0.8 - 1.0 (6H, m);

1.0 - 1.8 (7H, m); 1.8 - 2.1 (2H, m);

2.46 (1H.q.J=8.3 Hz); 2.3-2.6 (1H,

m); 2.6 - 2.7 (1H.m); 3.4 (1H.t.J=

8.3 Hz); 3.7 9 (3H, s); 3.8 - 4.1 (2H,

m); 4.72(2H, s); 5.1 - 5.3(1H, m);

5.5 - 5.7 (2H,m); 6.7 - 6.9 (3H,m)

MASS(EI法、m/e):404(M+)

#### **允索分析值**

|   |                   | 計算値(CsaHsaOsとして) | 突砌值   |  |
|---|-------------------|------------------|-------|--|
| C | ( <del>\$</del> ) | 68.29            | 68.25 |  |
| Н | (5)               | 7.97             | 8.01  |  |

16-メナル-15-エピ-2,5,6,7-サ トラノル-4-オやサ-4.8-インタ-m-フ

#### **突施例 41**

1 6 - メナル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラノル -4 - オキサ - 4 , 8 - インタ - m - フエニレン

PGI: (208)

16-メテル-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレン
PGI<sub>3</sub>メテルエステル(405啊、1.0 mmol)を
メタノール(30㎡)に密かし、氷冷下撹拌した
が50.973規定水酸化ナトリウム水溶液(8.2㎡、8.0 mmol)を加え、34時間撹拌した。この反応
混合物に氷冷下で1規定塩酸を加え、激糖した。

エコレン PGI, メテルエステル

IR(核腐法): 3350.2940.2905.2860.1750. 1610.1585.1480.1455.1430.1345. 1290.1230.1210.1190.1175.1160. 1110.1065.1025.970.945.910.890.

860 .830 .780 .755 .720 .710 .675 cm -1

NMR (400 MHz, CDC &, &): 0.8 - 1.0 (6H, m);

1.0 - 1.7 (7H,m); 1.8 - 2.1 (2H,m);

2.2 - 2.4 (1H, m); 2.5 (1H, q, J=8.1Hz);

2.5 - 2.7 (1H,m); 3.49 (1H,t,J=8.1

Hz); 3.78(3H, a); 3.94(1H, q, J=

8.1 H z); 4.0 - 4.1 (1H,m); 4.72 (2H.

s);5.1-5.3(1H,m);5.6-5.8(2H,m);

6.7 - 6.9 (3H,m)

MASS(EI法、m/e):404(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算値 (C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub> , M<sup>+</sup>) 404.2199

**突到値 (M<sup>+</sup>)** 

404.2211

議館残渣に水(20㎡)を加え、酢酸エナル(50㎡×2回)で抽出し、酢酸エナル層を水(20㎡×1回)で洗い、 (20㎡)及び飽和食塩水(20㎡×1回)で洗い、 (30歳酸ナトリウムで乾燥後機糖した。 機維残渣を酢酸エナル(2㎡)と n - ヘキサン(0.8㎡)で再結晶すると白色結晶の16-メナル-2,5,6,7-ナトラノル-4-オキサ-4,8-インターm-フェニレンPGI。が得られた(収量353吋、0.91 mmol、収率:90.5%)。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. : 117.2~120.1℃ (再結晶溶媒:酢酸エテル;

n -ヘキサン=8;2)

IR(KBr法): 3400,2940,2900,2850,1750,

1660.1610.1585.1475.1450,1430.

1370.1240.1100.1020.960.890.850. 825.750.720 cm <sup>-1</sup>

NMR (400 MHz. CDCL. . . ): 0.8 -1.0 (6H.m); 1.0 -1.7 (7H.m); 1.9 -2.1 (1H.m);

特開四62-265279 (205)

2.4 4 (1H, q, J=8.0 Hz); 2.5 - 2.7 (1H, m); 3.4 5 (1H, t, J=8.0 Hz); 3.9 2 (1H, q, J=7.5 Hz); 3.9 6 (1H, t, J=5.9 Hz); 3.5 - 4.3 (3H, m); 4.6 6 (1H, d, J=16.1 Hz); 4.7 2 (1H, d, J=16.1 Hz); 5.1 - 5.2 (1H, m); 5.5 - 5.7 (2H, m); 6.6 - 6.9 (3H, m)

MASS(EI 法、m/c):390(M<sup>+</sup>)

高分解館マススペクトル

計算値 (Cas Has Oa , M<sup>+</sup>) 390.2042

**実訓値(M<sup>+</sup>) 390.2043** 

#### 実施例 42

15-メテル-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレン

PGI: メテルエステル (209)

有機層をあわせて水(30%)飽和食塩水(30 ml)で洗浄し、乾燥後濃縮すると2.2 fの油状物 が得られた。との油状物をペンセンで3回共沸し た後無水メタノール(80 ml)に潜かし、5.22 規定のナトリウムメトキシド(0.6 ㎡、3.13 mmol)を加え、アルゴン気流下室温で14時間 放置した。反応商液に酢酸を加えて pH 7 とし、 **微縮した。長後に水を加え、酢酸エチルで3** 国抽 出し、有機層を合わせて水、飽和食塩水で洗い、 乾燥後愚瓏することによつて 2.6 % の油状物が得 られた。この油状物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル:酢酸エチル/シクロヘキサン=8 /1)で分離精製すると15-メナル-2,5. 6 . 7 - テトラノル - 4 - オキサ - 4 . 8 - イン タ-m -フエニレン PGI: メナルエステル(400 明、0.99 mmol)が収率22.2 まで得られた。 この構造は以下のデータにより確認した。 IR(液膜法): 3360,2950,2930,2850,1750.

HO Me

209

15-オキソ-2,5,6,7-テトラノルー
4-オキサ-4,8-インターm-フェニレン
PGI\*メテルエステル,11-ペンソアート(22
ま、4.45 mmol)を無水THF(80 ml)に溶かし、
-78 C、アルゴン気液下で投持している中へ
0.683 規定の臭化メテルマグネシウムのTHF
溶液(20 ml、13.66 mmol)を簡下し、2時間
提择した。との反応混合物へ-78 Cで塩化アン
モニウムの飽和水溶液(14 ml)を加え、宜風に
もどるまで提押を続けた。との中に水(30 ml)
を加え、酢酸エテル(50 ml×3)で抽出した。

1615,1595,1485,1455,1420,1375,
1280,1190,1100,1025,970,950,920,
890,860,830,765,725 cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHz.CDCL1, 8): 0.87-0.93(3H,m);

1.22-1.40(9H.m); 1.50-1.55(2H.m); 2.00-2.10(3H,m); 2.41-2.47(1H.m); 2.60-2.68(1H.m); 3.43-3.49(1H.m); 3.78(3H,s); 3.90-4.00(1H.m);

4.72(2H.s); 5.17-5.22(1H.m); 5.55

-5.70(2H,m); 6.66-6.80(3H,m)

MASS(EI法、m/e):404(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル:

計算値 (C<sub>12</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub>,M<sup>\*</sup>) 404.2199

央砌镇(M<sup>+</sup>)

404.2201

### **吳施例 43**

15-メナル-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI: (210)

# 狩開昭62-265279 (206)

210

15-メナル-2,5,6,7-ナトラノル-4-オヤサ-4,8-インタ-m-フェニレン
PGI。メナルエステル(400号、0.99 mmol)を
70=のメタノールに前かし、アルゴン気液下1
規定の水酸化ナトリウム水溶液(10 mmol)を加え、塩温で14時間放置した。反応返合物を緩縮し、水冷下1規定塩酸(10 ml)を加え、酢酸エテル(100ml)にて抽出した。有機
層を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、水で逆摘出し、水脂を合わせ、1規定塩酸でpH 4とした
後酢酸エテル(100ml、50ml、10ml)で抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水(30ml)

計算値 (C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>, M<sup>+</sup>) 390.2042実際値 390.2054

#### 突施例 44

15-メナル~20a-ホモ-2,5,6,7
-テトラノル-4-オキサ-4,8-インタ-m
-フエニレンPGI,メナルエステル(211)

三塩化セリウム 7 水和物 (69.2 m、0.186 mmol)をすばやく乳鉢でつぶし、50 mの2 ロフラスコへ入れ、真空ポンプで引きながら1時間かけて140 でまで加熱した。140 でで1時間放圧乾燥した後、アルゴンガスで常圧に戻し、テフ

で洗い、乾燥後機能すると15 - メテル - 2 . 5, 6 , 7 - テトラノル - 4 - オキサ - 4 . 8 - イン タ - m - フェエレン PGI。(340m、 0.8 7 mmol)が定量的に単一生成物として得られた。 との構造は以下の データにより確認した。 IR(液膜法): 3700~2200,1740,1620,1595, 1495,1460,1380,1285,1250,1195, 1170,1030,975,950,895,865,825,

NMR(400 MHz, CDC2z, 4): 0.90(3H,m);
1.20-1.40(9H,m); 1.54(2H,m);
2.03(1H,m); 2.42(1H,m); 2.56(1H,m); 3.44(1H,t,J=8.3Hz); 3.90(1H,m); 4.62(1H,d,J=16.6Hz); 4.69
(1H,d,J=16.6Hz); 5.17(1H,m);
5.62(2H,m); 6.75(3H,m)

MASS(EI 法、m/e):390 (M<sup>+</sup>) 高分解的マススペクトル

780 .720 as -1

ロン提押子を入れ、機押しながら更に140でで2時間減圧乾燥を行なつた。アルゴンガスで常圧に戻し、氷水で冷却して機押しながらTHF(20 wi)を一気に加えた。章磊に戻して一晩提押後、一78でに冷却して0.86規定メテルリテウム/nーペキサン溶液(0.22 wi,0.186 mmol)を5分間で関下し、更に2時間接押を行なった。

15-オキソー20a-ホモー2,5,6,7
-テトラノル・4-オキサー4,8-インターm
-フェニレンPGI。メテルエステル(50m).
0.124 mmol)をTHP(10ml)に辞かし、上記
反応被に一78でで10分間で演下した。阿温度で1時間接押後温温に戻し、飽和塩化アンモニウム水槽板を加えて提押し、ついて液が透明となるまで酢酸を加えた。酢酸エテルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で4回洗い、無水保酸ナトリウムで乾燥後、酢酸エテルを波圧留去し食色油状物を得た。とれをカラムクロマトグラフィー(メルク社

特開昭62-265279 (207)

418,2361

ローパーカラムAタイプ、塩化メチレン: アセトニトリル: 酢酸=10:1:1)で積製し15-メナル-20a-ホモ-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インターm-フエエレンPGI: メチルエステル(5.24啊,0.013mmol)を収率10まで得た。この構造は以下のデータより確認した。

IR(液族法): 3430,2990,2960,2890,1750, 1630,1619,1600,1500,1475,1380, 1375,1340,1260,1210,1180,1118, 1060,988,960,900,870,840,795, 775,745 cm -1

NMR (400 MHs, CDCLs, 8): 0.90(3H, s);

1.26-1.33(11H,m); 1.43-1.60(3H,
m); 1.75-1.80(1H,m); 2.03-2.09(1H,
m); 2.45-2.52(1H,m); 2.62-2.69(1H,
m); 3.47-3.52(1H,m); 3.79(3H,s);
3.95-3.97(1H,m); 4.63-4.72(2H,m);

6 . 7 - F > 5 / N - 4 - 1 + 4 - 4 , 8 - 1 × メーm・フェニレンPGI,メテルエステル,11 - ペンソアート (3.5 f 、6.9 0 mmol)をメタノ ール(144日)に着かし、三塩化セリウム・7 水和物(5.4%、14.49 mmol)を加えて潜かし、 - 3 0 ℃で提拌している中へ水素化ポウ素ナトリ ウム (125 mg、330 mmol)を加え、そのまま 10分間提拌した。との反応混合物の中に炭酸水 素ナトリウムの飽和水溶液を加えた後濃縮した。 残弦に酢酸エチルを加え、沈殿を沪通し、沪液を 始雄した。残渣をペンゼンで3回共沸した後無水 メタノール(144m)に辞かし、5.22規定の ナトリウムメトキシド(0.884 ml, 4.5 mmol) を加え、アルゴン下盆温で16時間放置した。反 応潜液に酢酸を加えて pH 7 とし、没縮し、残渣 に水を加え、酢酸エテルで3回抽出した。有機層 をあわせて水、塩和食塩水で洗浄し、乾燥後漁箱 した。これをカラムクロマトグラフィー(シリカ

5.19-5.25(1H,m); 5.63-5.71(2H,m); 6.67-6.81(3H,m)

MASS(EI法,m/e): 418(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算値(C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>, M<sup>+</sup>) 418.2355

**吳施例 45** 

**剛定値 (M<sup>+</sup>)** 

(178)-17-メナル-2,5,6,7-ナト ラノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエ エレン PGI:メナルエステル(212)

17-(S)-メナル-15-オキソ-2,5.

ゲル:酢酸エテル/シクロへキサンエ 1 / 1 )で 精製すると 17-(S)-メテル-2,5,6,7 -ナトラノル-4-オキサ-4,8-インメーm -フエニレン PGI。メテルエステル(25.0 m、 0.619 mmol)が収率 9.0 まで待られた。との構 造は以下のデータにより確認した。 m.p.: 68~69℃(酢酸エチル/n-ヘキサンに

IR(KBr差): 3950.2950.2920.2850.1755.

1610.1595.1485.1450.1380.1280.

1225.1195.1160.1115.1095.1025.

965.950.890.850.765.725四 -1

NMR(400 MHz. CDC&1. &): 0.90(6H.m);

1.15(1H.m); 1.20-1.50(6H.m);

1.90(1H.m); 2.32(1H.q.,J=8.8Hz);

2.42(1H. 傾広い s); 2.65(1H.m);

3.18(1H. 傾広い s); 3.38(1H.m);

3.78(3H.z); 380(1H.m); 4.13(1H.

### 特開昭62-265279 (208)

MASS(EI法、m/o):404(M<sup>+</sup>)

#### 実施例 46

(178)-17-メナル-2、5、6、7-ナト ラノル-4-オキサ-4、8-インターm-フエニ レンPGI。(213)

17-(S)-メナル-2,5,6,7-テトラ ノル-4-オキサ-4,8-4ンタ-m-フエニ

> 1090.1030.995.970.925.860.825. 795.765.725 -- 1

NMR(400 MHz, CDC4s, 8): 0.90(6H,m);
1.15(1H,m); 1.20-1.45(6H,m);
1.93(1H,幅広い s); 2.32(1H,m);
2.56(1H,幅広い s); 3.35(1H,m);
3.82(1H,m); 4.16(1H,m); 4.63(2H,m); 4.75(3H,幅広い s); 5.10(1H,m);
5.48(1H,dd,J=7.3,15.1Hz);
5.53(1H,dd,J=8.8,15.1Hz);
6.70(3H,幅広い s)

MASS(EI法、m/e):390(M+)

高分解飽マススペクトル

計算値 (C<sub>25</sub> H<sub>30</sub>O<sub>6</sub> , M<sup>+</sup>) 390.2042 実際値 (M<sup>+</sup>) 390.2042 レン P G I \* メナルエステル (120 m, 0.30 mmol) を 12 \* のメタノールに帯かし、1 規定水政化ナトリウム水溶液 (3 \* 3 mmol)を加え、アルゴン下重量で20時間放置した。反応混合物を機超し、残液を氷で冷却し、1 規定塩酸で pH 3 にしてから酢酸エチルで3 四角出した。有機層を合わせて水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃離すると17~(3)-メナルー2,5,6,7-テトラノルー4-オキサー4,8~インターm-フエエレンP G I \* (120 m, 0.30 mmol)が定量的に単一生成物として得られた。との構造は以下のデータにより確認した。

使光度: (a) m.p.: 76~78 で(酢酸エテル/n - ヘキサンより 再結晶)

IR(KBr法):3650~2250,1760,1740,1620,
1590,1495,1465,1435,1385,1350,
1310,1295,1225,1195,1150,1115,

### 突施例47

(178)-17-メナル-20a-ホモ-2, 5,6,7-ナトラノル-4-オキサ-4.8-インメーm-フエコレンPGI<sub>2</sub>メナルエスナル (214)かよびその15-エピ体(216)ならびにそ の(8点,9品,118,128,15品)異性 体(216)かよびその(8品,9品,118,128) 異性体(217)

214

215

# 特開昭62-265279 (209)

(178)-17-メテル-15-オキソー
20a-ホモ-2,5,6,7-テトラノル-4
-オキサ-4,8-インターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>
メテルエステル,11-ベングアート(3.939、
7.55 mmo4)をメタノール(120%)に溶かし、この溶液に三塩化セリウム・7水和物(3.66%、9、9.82 mmo4)を加え、-20でに冷却し、
水米化ホウ素ナトリウム(188 my、4.97 mmo4)をゆつくり加えた。-20でで20分間提押した

- エピー20 a - ホモー2,5,6,7-テトラノルー4-オキサー4,8-インターmーフエニレンPOI2メテルエステル(580号、1.39mmoと、収率18.4号)かよび白色結晶の(8R,9R,11S,128,158,178)-17-メテルー20 a - ホモー2,5,6,7-テトラノルー4-オキサー4,8-インターmーフエニレンPOI2メテルエステル(629号、1.50mmoと、収率19.9号)かよび白色結晶の(8R,9R,118,128,158)-17-メテルー20 a - ホモー2,5,6,7-テトラノルー4-オキサー4,8-インターmーフエニレンPOI2メテルエステル(650号、1.45mmoと、収率19.2号)かよび油状の(178)-17-メテルー20 a - ホモー2,5,6,7-テトラ

ノル・4 - オキサ・4 , 8 - インターm- フェニ

収率19.3多〉が得られた。これらの構造は以下

レンPGI<sub>2</sub>メナルエステル(610号、1.46mmoと、

侵怠和炭酸水素ナトリウム水溶液(30 ml)を加え、漁和した。残強に酢酸エテル(150 ml)を加え、沈殿を炉過し、沈殿物を酢酸エテル(50 ml)、加水2)で洗い、炉液を合わせて水(50 ml)、 施和食塩水で洗つた。無水硫酸マグネシウムで乾燥後過超すると3.8 g の油状物が得られた。

この油状物をアルゴン採田気下で無水メタノール(80㎡)に溶かし、この溶液にナトリウムメトキシドのメタノール溶液(5.22規定、0.36㎡、1.89㎡mの4)を加え、塗漁で48時間授粋した。この反応液を酢酸で中和し、漁船侵水(50㎡)を加え、酢酸エテルで抽出した(50㎡、25㎡×2)。有機層を合わせて飽和食塩水で焼い、無水硫酸マクネシウムで乾燥し、漁縮した。得られた残液をメルク社ローペーカラム(シリカゲル:アセトエトリル/塩化メテレンm1:4~1:3)で分離精製すると、復性が低い富分から顔に、白色結晶の(173)-17-メチル-15

のアータにより確認した。

(178)-17-メテル-20a-ポモ-2, 5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インターローフエニレンPGI<sub>2</sub>メテルエステル 旋光度:[a]<sub>0</sub><sup>25</sup>=+71.18\*(e=0.354、メタ

IR(液族法): 3370,2960,2930,2870, 1760,1660,1620,1600, 1480,1460,1380,1300, 1220,1200,1120,1100, 1030,970,890,860,830, 770,730cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs, CDC L<sub>3</sub>, 3):0.91(3H, 1, J=6.8Hs);0.92(3H, d, J =6.4Hs);1.1-1.6(9H, m); 2.02(1H, ddd, J=5.1, 9.0, 13.8Hz);2.3-2.4(1H, m);2.40 (1H, q, J=8.5Hz);2.66(1H,

### 特開昭62-265279 (210)

dt. J=6.8.13.88z); 2.85-3.0 (1H. 1465,1440,1380,1300. m):3.42(1H,t,J=8.5Hz):3.79 1280,1265,1200,1120, 1090,1070,1030,990,970, (3H,s);3.85-3.95(1H,m); 940,890,860,830,800, 4.1-4.2(1H,m); 4.72(2H,s); 780,740,560 cm 1 5.1-5.2 (1H,m); 5.53 (1H,dd, NMB(400MHs,CDC4, ): 0.90(3H, t, J=6.6 J=7.3.15.1E2):5.61(1H.44. J=8.5, 15.1Hz); 6.7-6.8(3H,m)Hz); 0.93 (3H, 4, J=6.4Hz); 1.1 -1.4(7H,m);1.5-1.8(4H,m); MASS(EI法 m/+):418(M+) 2.08(1H, ddd, J=5.0, 8.5, 13.8 高分解能マススペクトル 計算值 (Cg4Hg4O4, M+) 418.2355 Bz); 2.45-2.55(1H,m); 2.62 実制値(M<sup>+</sup>) (1 H, ddd, J=6.1, 7.2, 13.8Hz); 418.2378 (178)-17-メナル-15-エピー20 a 3.52 (1H, t, J=8.6Rs): 3.79 (3H, - ホモー2 , 5 , 5 , 7 - ナトラノルー4 , 8 a);3.9-4.0(1H.m);4.2-4.3 インターローフエエレン PGI。メチルエステル (1H,m);4.72(2H,s);5.23 m.p.:81.5~82.5で(エーナルから再結晶) (1H, ddd, J=5.0, 7.2, 8.6Hz); 旋光度 (α) 25 :+74.9.9\*( a=0.408、メタノール) 5.6-5.7 (2H,m); 6.73 (1H, dd. IR(KBr 法):3450,2970,2930,1740, J=1.2, 7.5Hz); 6.77(1H, t, J= 1720,1820,1600,1490, 7.5Ez); 6.82(1H, dd, J=1.2, 860,830,800,770,730, 7. 5 Hz ) MASS(EI法、m/·):418(M<sup>+</sup>) 610,560 cm 1 NMR (400MHs, CDC4, 8):0.90 (3H, 1, J=6.4 高分解能マススペクトル 計算值 (C24H54O4, M+) 418.2355 Hz); 0.93(3H, d, J=6.4Hz); 1.1 实现证(以+) 418.2375 -1.4(7H,m); 1.5-1.7(2H,m); (8R, 9R, 118, 128, 15R, 178) 1.8-2.1 (1H, m): 2.03 (1H, 44d, -17-17-20 a - m - - 2, 5, 6, 7 J=5.4, 8.8, 13.7Hz): 2.4-2.5(1H, - テトラノル・4 - オキサ・4 , 8 - インターロ m); 2.5-2.7(1H,m); 2.64(1H, - フェニレン PGI, メチルエステル dt, J==6.3, 13.7Hz); 3.45(1H, t, J=8.5Hz); 3.79(3H, a); 3.9 m.p.:69-70で(エーテル/s-ヘキサンから再始品) 放光度 [α] 25:-80.43°( e=0.368、メタノール ) -4.0(1H,m);4.2-4.3(1H,m); IR(KB, 法); 3450,3200,2960,2930, 4.72(2H, s); 5.15-5.25(1H, m);5.55-5.7(2H,m);6.7-6.8 1740,1720,1680,1620, 1590,1490,1470,1430, (3H.m) MASS(EI法、m/·):418(M+) 1400,1380,1320,1300. 1280,1260,1220,1190, 元素分析 1170,1110,1070,1030, 計算値(Calladoaとして) 実例値 1010,970,950,900,870, C: 68.87 C: 68.61

# 特開昭 62-265279 (211)

H: 8.1 9 H: 8.2 4

(8R, 9R, 118, 128, 158, 178)

- 1 7 - メナル - 2 0 a - ホモ - 2 , 5. , 6 , 7

- テトラノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インター m

- フェニレン PGI。メチルエステル

m.p.:83.5~84.5で(酢酸エチル/n-ヘキサンから再結晶)

旋光度 [α] 25:-69.89\*(。=0.392、メタノール)

IR(KBr法): 3300,2960,2930,2870,

1740,1620,1490,1470,

1450,1430,1380,1360,

1310,1290,1280,1260,

1210,1190,1170,1110,

1070,1030,1020,1000,

970,950,890,870,850,

830,790,760,730,700,

660,510,360cm<sup>-1</sup>

NMR (400MHs, CDC4, 8):0.90(3H, t, J=6.8

Hz); 0.92(3H,4,J=6.4Hz);

1.1-1.8(11H,m); 2.08(1H,ddd, J=5.0,8.6,13.9Hz); 2.5-2.7(2H, m); 3.52(1H,t,J=8.3Hz); 3.79 (3H,s); 3.9-4.0(1H,m); 4.2-4.3(1H,m); 4.73(2H,s); 5.2-5.3(1H,m); 5.6-5.8(2H,m); 6.7 -6.9(3H,m)

MASS(EI法、m/s):418(M+)

元素分析

. 計算値(C24H34O4として) 実別値

C:68.87

C: 69.08

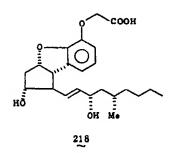
H: 8.19

H: 8.27

突施例 4 8

(178)-17-メナル-20a-ホモ-2, 5,6,7-ナトラノル-4-オキサ-4,8-

インターm - フエニレン PGI 2(218)



(178)-17-メチル-20a-ホモ-2, 5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエユレンPGI<sub>2</sub>メチルエステル (196 Po,0.469 mmo4)をメタノール(20 配)に紹かし、この俗液に1規定の水酸化ナトリ ウム水溶板(3配,3 mmo4)を加え、窓弧で3 時間撹拌した。反応混合物を機縮し、残盗に水 (15 配)を加え、1規定塩酸(3 配)にて中和 し、作酸エチル(25 配×3)で抽出した。有機 周を合わせて飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネンクムで乾燥後濃縮すると193号の粗結晶が得られた。この粗結晶を酢酸エナルで再結晶すると白色結晶の(173)-17-メナル-201-ホモ-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサー4,8-インターm-フエニレンPGI2(120号,0.297mme4)が63,3号の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 75-77C

旋光度 [α]<sub>p</sub><sup>25</sup>:+79.83°(ε=0.238,メタノール)

IR(KB, 法): 3580,3420,3250,2970,

2930,1760,1740,1630,

1600,1500,1470,1440,

1380,1350,1300,1240,

1200,1170,1120,1040,

970,940,860,830,800,

770,730,610 cm - 1

NMR(400MH:,CDC4;,8):0.85-1.0(6H,m);

# 特開昭62-265279 (212)

1.1-1.6(9H,m); 1.9-2.0(1H,m); 2.38(1H,q,J=8.3Hz); 2.55
-2.7(1H,m); 3.41(1H,t,J=
8.3Hz); 3.5-4.0(4H,m); 4.1-4.3
(1H,m); 4.63(1H,d,J=16.1Hz); 5.1
-5.2(1H,m); 5.49(1H,dd,J=7.6,15.2Hz); 5.59(1H,dd,J=8.3,15.2Hz); 6.73(3H,e)

MASS(EI法、m/•):404(M<sup>+</sup>) 高分解能マススペクトル

> 計算值 (C<sub>2.5</sub>H<sub>3.2</sub>O<sub>4</sub>, M<sup>+</sup>) 404.2199 実測値 (M<sup>+</sup>) 404.2222

#### 突施例 4 9

(178)-17-メナル-15-エピ-20s -ホモ-2,5,6,7-テトラノル-4-オキ サ-4,8-インタ-ロ-フエニレンPGI<sub>2</sub>(219)

m.p. 113-114C

焼光皮(な)<sub>D</sub><sup>25</sup> =+78.01°(。=0.232,メチノール)
IR(KB, 法): 3450,2970,2940,1730,
1620,1600,1490,1470,
1420,1380,1280,1200,
1170,1120,1100,1030,
990,970,940,900,860,
800,780,740,710,630cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs. PMSO-d<sub>6</sub>, 8):0.8-1.0(6H, m); 1.0-1.35(7H, m):1.4-1.5(1H,

(178)-17-メナル・15-エピ-20。
-ホモ-2,5,6,7-ナトラノル・4・オキサ-4,8-インターローフエユレンPGI2メナルエステル(200町,0.478mme4)をメタノール(2011)に移かし、この溶液に1規定の水酸化ナトリウム水溶液(3114,3mme4)を加え、盒温で3時間後押した。反応混合物を濃縮し、残液に水(1511)を加え、1規定塩酸(311)にて中和し、酢酸エナル(2511,1511×2)で抽出した。有機服を合わせて飽和食塩水で洗い、

m); 1.6-1.8(2H,m); 2.16(1H, q, J=8.1Ez); 2.45-2.6(1H,m); 3.35-3.45(1H,m); 3.7-3.8(1H, m); 3.95-4.1(1H,m); 4.55-4.6 (1H,m); 4.63(2H,s); 4.75-4.86(1H,m); 5.0-5.1(1H,m); 5.48(1H,dd,J=6.1,15.6Hz); 5.62(1H,dd,J=7.6,18.6Hz); 6.7-6.8(3H,m)

MASS(EI法,m/·):404(M+)

高分解能マススペクトル

計算値 (C<sub>28</sub>H<sub>52</sub>O<sub>4</sub>,M<sup>+</sup>) 404.2199

夹彻值(M<sup>+</sup>)

404.2193

# **夹施例 5 0**

(8R, 9R, 118, 128, 15R, 178)
- 17-メナル-20a-ホモ-2, 5, 6, 7
-ナトラノル-4-オキサ-4, 8-4ンター加
-フエコレンPGI<sub>2</sub>(220)

(8R,9R,118,128,15R,178)
-17-メナル-20&-ホモ-2,5,6,7
-ナトラノル-4-オキサ-4,8-インターm
-フェニレンPCI2メナルエステル(256場。
0.612mme4)をメタノール(20 配)化溶かし、この溶液に1規定の水酸化ナトリウム水溶液(3 m6,3 mmo4)を加え、窒温で3時間提拌した。反応退合物を浸宿し、残渣に水(15 m6)を加え、1規定塩酸(3 m6)にて中和し、酢酸エナル(25 m6,15 m6)×2)で抽出した。有機層を

1.4(7H,m); 1.5-1.7(2H,m); 1.9-2.1(1H,m); 2.4-2.55(1H,m); 2.6-2.7(1H,m); 2.8-3.4(3H,m); 3.4-3.5(1H,m); 3.9-4.0(1H,m); 4.2-4.3(1H,m); 4.66(1H,d,J=16.6Hz); 4.73(1H,d,J=16.6Hz); 5.15-5.3(1H,m); 5.5-5.7(2H,m); 6.7-6.85(3H,m)

MASS(EI法、m/e):404(M+)

高分解能マススペクトル

計算館 (C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>,M<sup>+</sup>) 404.2199 実額値 (M<sup>+</sup>) 404.2224

夹施例5 1

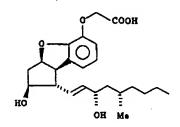
(8R,9R,11S,12S,168,178)
-17-メナル-20a-ホモ-2,5,6,7
-ナトラノル-4-オキサ-4,8-インターm
-フエコレンPGI<sub>2</sub>(221)

特開昭62-265279 (213)

合わせて色和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後級和すると242 町の租結品が得られた。この租結品を酢酸エテル/n-ヘキサンで再結晶すると白色結晶の(8R,9R,11S,12S,12S,15R,17S)-17-メテル-20 m-ルモ-2,5。6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インダー加ーフエコレンPGI2(101.7町,0.252 mmo 4)が41.2 多の収率で得られた。この構造は以下のアーダにより確認した。m.p. 106-107で

**炭光度(α)₂⁵:-82.26°(ε=0.282,メタノール)** 

NMR (400 MH s, CDC  $\ell_5$ , \$): 0.90 (3 H, t, J=6.6Hz): 0.94 (3 H, d, J=6.8Hz): 1.1-



221

(8R,9R,118,128,158,178)
-17-メテル-20s-ホモ-2,5,6,7
-テトラノル-4-オキサ-4,8-インターm
-フェニレンPGI2メテルエステル(200場)
(0.478mmeと)をメタノール(20%)
におかし、この溶液に1規定の水酸化ナトリウム水溶液
(3%,3mmeと)を加え、塩盛で3時間浸拌した。反応混合物を濃縮し、浸液に水(15%)を加え、1規定塩酸(3%)にで中和し、酢酸エテル(25%,15%×2)で抽出した。有機層を

# 特開昭 62-265279 (214)

合わせて類和食塩水で洗い、無水硫酸マクネシウ ムで乾燥後機和すると197時の粗結晶が得られ た。この粗結晶を酢酸エチルノューヘキサンで再 結晶すると白色結晶の(8R,9R,11S, 128,158,178)-17-17-204 - ホモー2,5,6,7-テトラノルー4-オキ サー4,8-インターm-フエニレンPGI,(180 砂, 0.4 4 6 mme4 ) が9 3.3 多の収率で得られ た。この構造は以下のアータにより確認した。 m.p. 97-98C

旋光度(α)25=-71.56°(e=0.204,メタノール)

IR(KBr法): 3370,2970,2940,2870. 1770,1750,1730,1700, 1620,1590,1490,1470, 1440,1380,1280,1200, 1170,1120,1030,970,950,

900,860,800,780,760.

Hz); 0.92 (3H, d, J=6.3Hz); 1.1-1.6(9H,m):2.0-2.1(1H,m):2.5-2.7(2H,m); 3.51(1H,t, J=8.5Hz): 3.6-3.9(3H,m): 3.96 (1H,q,J=7.0Hz);4.2-4.3(1H, m):4.65(1H,d,J=16.4Hz);

NMR (400MH x , CDC45 , 4): 0.90 (3H, t, J=6.8

4.7 2 (1 H, d, J=16.4 Hz); 5.2 1

(1H, 444, J=4.7, 7.3, 8.5Hz);

5.6-5.8 (2H,m): 6.7-6.9 (3H,

m)

MASS(BI法, m/e):404(M+)

高分解能マススペクトル

計算值(C23H32O4,M+) 404.2199

突測值(M+) 404.2208

# 寒加例 5 2

- 4 , 8 - インターm-フエニレン PGI 2 メチル エステル (222) かよびその 1 5 - エピ体 (223)

730,600,570 0 1

d-15-オキソ-2,5.6,7-テトラノ ル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレ ンPGI, メナルエステル、11-アセメート(750 ♥ , 1.7 4 m mol )をメタノール(5 0 al ) に密 かし、との俗称に三塩化セリウム・7水和物 ( 9 7 2 号, 2.6 1 mmol )を加えてOでに合却 し、水素化ホウ素ナトリウム (50 % . 1.3 2 mmo L) を加えた。10分間提押した後に飽和炭酸水業ナ

トリクム水倍級(10៧)を加え、ろ過した。ろ 放を躁縮し、残液を酢酸エテル(30 M×3)で 抽出し、水(30以)、飽和食塩水(30以)で 沈い、無水硫錬ナトリウムで乾燥後過程した。

得られた油状物でペンセンで共沸した後、アル プン下で無水メタノール (25 M) に苔かし、ナ トリクムメトキシアのメタノール商級( 5.2 2 規 定, 0.0 8 ml, 0.4 3 5 mmol) を加え、終夜機 拌した。この反応被を酢酸で中和し、油箱後水 (20 M)を加え、酢酸エチル(30 M×3)で 抽出し、飽和食塩水(20g)で洗い、無水硫酸 ナトリウムで乾燥後離離した。得られた油状物を メルク社コーパーカラム(シリカゲル:酢皮エナ ルノ シクロヘキサンニ 2/1) で分離 精製すると低 **猛性留分のd‐15‐エピ~2,5.6,7・テ** トラノル・4・オキサ・4 , 8 - インターm-フ エニレンPGI, メチルエステル(239啊,0.81 mmo4,収率35.2%)および高極性の留分のd

# 待開昭62-265279 (215)

- 2 、5 、6 、7 - テトラノル- 4 - オキサー
4 、8 - インター m - フエニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル(2 2 4 号 、0.5 7 m mol 、収率 3 3.0 多)
が得られた。これらの構造は以下のデータにより
確認した。

d - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラノル - 4 - オキサ -4 , 8 - インタ - m - フエニレン PGI<sub>2</sub> メテルエ ステル

旋光度 (α)<sub>p</sub><sup>20</sup>= +9 0.35(ε=0.912,メタノール) m.p.: 88.5-89.0℃

IR(KBr法): 3600-3200.2970.2940.
2865.1735.1620.1595,
1495.1465.1435.1360.
1310.1290.1270.1245.
1200.1170.1140.1116.
1100.1070.1050.1025.
1015.990.890.865.830.
770.735.730cm<sup>-1</sup>

旋光度 [a] 20 =+69.45 (e=0.838,メタノール)
m.p. : 68.5~69.5℃

IR(KBr法): 3700-3200.2975.2945.2870. 1745.1620.1595.1490.1465. 1440.1380.1350.1305.1285. 1265.1200.1170.1120.1095. 1070.1030.1015.965.915. 895.865.860.800.780.735æ\*\*

NMR(400MHs.CDCL<sub>3</sub>, 8):090(3H, t, J=68Hs);
1.24-1.50(6H, m); 1.52-1.60(3H, m); 1.80(1H, bs); 2.08(1H, ddd, J=4.9, 8.3, 13.2Hs); 2.49-2.55
(1H, m); 2.59-2.66(1H, m);
3.56(1H, t, J=8.3Hs); 3.78(1H, s); 3.95-3.96(1H, s); 4.14-4.18

a); 395-396(1H,a); 4.14-4.18 (1H,m); 4.72(2H,a); 5.22(1H,ddd, J=49.68.8.3Hx); 5.62-5.71 (2H,m); 6.71-6.82(3H,m)

MAS8(EI 法.m/•):390(M+)

高分解能マススペクトル 計算値 (C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>, M<sup>+</sup>): 390.2043 突測値 (M<sup>+</sup>) : 390.2045 NMR(400MHs.CDCL<sub>3</sub>.8): 0.91(3H.t, J=5.8

Hs); 1.25-1.40(6H,m);

1.47-1.60(2H,m); 1.93(1H.bs); 2.05(1H.ddd, J=4.9.

8.8.140Hs); 2.34(1H.bs);

2.46(1H.q.J=8.3Hs); 2.64

(1H.ddd,J=6.4.7.3.14.0Hs);

3.46(1H.t,J=8.3Hs); 3.79

(1H.s); 3.92-3.94(1H.m),

4.72(2H.s); 5.20(1H.ddd.

J=4.8.7.3.8.3Hs); 5.56-5.67

(2H.m); 6.71-6.79(3H.m)

MASS(EI法.m/+): 390(M+)

高分解記マススペクトル

計算値 (C<sub>2 2</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>, M<sup>+</sup>): 390.2043 実調値 (M<sup>+</sup>) : 390.2074 d - 15 - エピー2.5,6,7 - テトラノルー 4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI<sub>2</sub>メチルエステル

#### 実施例53

4-2,5,6,7-ナトラノル-4-オキサ -4,8-インタ-m-フエニレンPGI<sub>2</sub>(224)

224

d-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ
-4,8-インタ-m-フェニレンPGI<sub>2</sub>メテルエステル(130和,0.33 mmeと)をメタノール(30私)に溶かし、1規定の水酸化ナトリウム水溶液(2.6私,2.6 mmoと)を加え、室風で3時間提拌した。この反応混合物に1規定塩酸(2.6私)を加え、機器した。残渣を酢酸エテル(50私,30 ml×2)で抽出し、水(20 和)、均和

特開昭62-265279 (216)

食塩水(20 %)で洗い、無水碗酸ナトリウムで 乾燥後機縮した。得られた油状物を酢酸エチル/ シクロヘキサン(1/1)で再結晶すると白色結晶 の d - 2,5,6,7 - テトラノル - 4 - オキサ - 4,8 - インターカーフエニレンPGI<sub>2</sub>(98 %) 0.26 mmo L,収率795)が得られた。この構 油は以下のデータにより強能した。

旋光度〔α〕2° =+89.33 (c=0.778,メタノール)

m.p.: 1 2 8 - 1 2 8.5 C

IR(KBr法): 3575,3600,3100,2965,

2935,2870,1760,1735,

1660,1615,1590,1490,

1460,1435,1350,1295,

1240,1205,1105,1075,

1025,990,965,940,920,

895,865,805,795,765,

725,675 cm - 1

NMR(400MHs,CDC43/DM80-44,8):0.91

(3H, t, J=7.1Hz); 1.25-1.47 (8H, m); 1.91(1H, ddd, J=5.3, 10.3, 13.2Hz); 2.30(1H, q, J= 8.8Hz); 2.58-2.65(1H, m); 3.38 -3.58(3H, m); 3.84(1H, dt, J=5.8, 8.8Hz); 4.02(1H, q, J= 6.8Hz); 4.2-4.4(1H, m); 4.63 (2H, s); 5.10-5.16(1H, m); 5.54(1H, dd, J=6.8, 15.1Hz); 5.61(1H, dd, J=8.8, 15.1Hz);

MASS(EI法, m/•):376(M+)

高分解能マススペクトル

計算位 (C21H28O4,M+):376.1886

6.69-6.76(3H,m)

実測値(M<sup>+</sup>) :376.1907

### 突施例 5 4

d-16,16-ジメナル-2,5,6,7-ナトラノル-4-オキサ-4,8-インターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>メナルエステル(225)およびそ の15-エピ体(226)

d-18.16-ジメチル-15-オキソー2, 5,6,7-テトラノル-4-オキサー4,8-インターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>メチルエステル, 11-アセタート(528町,1.15 mmol)を メタノール(50 × ) に落かし、この商液に三塩 化セリウム・7水和物(428町,1.15 mmol) を加えて0℃に冷却し、水梨化ホワ梨ナトリウム (17町,0.46 mmol)を加えた。10分間提 押した後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10ms) を加え、ロ過した。ロ液を硬縮し、残渣を酢酸エナル (30ms×3)で抽出し、水 (30ms)、飽和食塩水 (30ms)で洗い、無水碗酸ナトリウムで乾燥後機縮した。

得られた油状物をペンセン共沸した後アルコン下で無水メタノール(25×1)に密かし、ナトリウムメトキシドのメタノール密核(5.22規定,0.07×1,0.36 mmol)を加え、終夜投砕した。
この反応核を酢酸で中和し、濃縮後水(20×1)を加え、酢酸エナル(30×1×3)で抽出し、迫和食塩水(20×1)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。得られた油状物をメルク社ロパーカラム(シリカゲル:酢酸エテル/シクロヘキサン=2/1)で分離精製すると低低性留分のは、15-エピー16,16-ジメナル-2,5,6,7-テトラノル-4-エキサ-4,8-インターm-フエニレンPOI。メテルエステル(153

# 特開昭 62-265279 (217)

860.840.800.770.735cm 型 · 0.37 mmol · 収率 3 1.8 多 ) および高極性 NMR(400 MHz , CDCLz ,  $\delta$  ) : 0.88(3H,  $\bullet$ ); の留分のは-16,16-ツメナル-2,5,6, 7-ナトラノル・4-オキサー4,8-インター 0.91 (3H. ·): 0.92-0.93 (3H, m); 1.25-1.31 (6H,m); 1.57 (1H,b=); m - フエニレンPGI, メチルエステル (149 型。 1.98 (1H, b .); 2.07 (1H, d d d. 0.36 mmol, 収率31.0 多)が得られた。とれ らの構造は以下のデータにより確認した。 J=4.9.8.8.14.1H = ); 2.51(1H.d-16,16-ジメナル-2,5,6,7q, 3=7.8Hz); 2.65(1H, d, q, J=6.8,14.1Ha);3.50(1H,t, ナトラノル・4ーオキサー4,8-インターロー フェニレン PGI2 メチルエステル J=7.8 H = ); 3.79 (1H, s); 3.82 -**炭光度**  $(\alpha)_0^{20} = +96.32^{\circ}$  (  $\alpha$  = 1.332, メラノール) 3.86(1H,m); 3.96-4.02(1H. m);4.72(2H,a);5.19-5.24 m.p.: 46.5 - 47.50 IR(KBr 法):3550,3420,3200.2970. (1H,m); 5.65(1H,dd,J=7.3, 2940,2880,1825,1615. 15.1H:);5.69(1H, dd, J=6.3, 1595,1490,1465,1435. 15.1Hz); 6.72-6.80(311,m) 1390,1365,1325,1300. MASS(EI 法, m/+): 418(M+) 高分解能マススペクトル 1285.1270,1260,1195. 計算值 (C24H34O4,M+) 418.2356 1165,1105,1060,1050, **爽拠値 (M<sup>+</sup>)** 418.2348 1030,1015,980,955,870.

4-15-エピー16,16-ジメナル-2,

5,6,7-ナトラノル-4-オキサー4,8インターm-フエニレン PGI2メナルエステル
旋光度 (α)<sup>20</sup> = +61.94 \* ( a=0.770,メタノール)

m.p.:83-83.5℃

IR(KBr 伝):3490,2960.2930.2880.
2860,1805,1620,1590,
1490,1465,1455,1435,
1390,1375,1360,1325,
1295,1275,1200,1165,
1115,1105,1085,1075,
1030,1005,980,965,945,
870,805,765,740,725cm<sup>-1</sup>

NMR(400 MHz, CDC43, 8):0.88(3H,s);

0.90(3H.\*); 0.91(3H,t,J= 6.8Hz); 1.21-1.36(6H,m); 1.46 (1H,d,J=4.4Hz); 1.67(1H,d, J=5.4Hz); 2.09(1H,ddd,J= 4.8 , 8.3 , 1 3.9 H z ); 2.5 5 (1 H, q,

J=7.3 H z ); 2.6 3 (1 H, d t, J=6.8,

1 3.9 H s ); 3.5 1 - 3.5 5 (1 H, m);

3.7 9 (3 H, s ); 3.8 9 (1 H, t, J=

5.4 H z ); 3.9 4 - 4.0 0 (1 H, m);

4.7 3 (2 H, s ); 5.2 3 (1 H, d d d,

J=4.8 , 6.8 , 8.9 H z ); 5.6 7 (1 H,

d d, J=7.3 , 15.1 H z ); 5.7 2 (1 H,

d d, J=5.4 , 15.1 H z ); 6.7 2 
6.8 3 (3 H, m)

MASS(EI 法, m/•):418(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算值 (C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>, M<sup>+</sup>) 418.2356 実測値 (M<sup>+</sup>) 418.2378

#### 突施例 5 5

d-16.16-ジメナル-2.5,6.7-ナトラノル-4-オキサ-4.8-インターm-フエニレン PGI<sub>2</sub>(2<u>2</u>7)

特開昭62-265279 (218)

3.69(3H,bs); 3.83(1H,d,J=6.8Hz); 3.88-3.94(1H,m); 4.64
(1H,d,J=16.2Hz); 4.71(1H,d,J=16.2Hz); 5.14-5.19(1H,m); 5.59(1H,dd,J=7.8.15.1
Hs); 5.65(1H,dd,J=6.8,15.1
Hz); 6.71-6.77(3H,m)

MASS(EI 法, m/e): 404(M+)

高分解能マススペクトル

計算值 (C<sub>23</sub>H<sub>52</sub>O<sub>4</sub>, M<sup>+</sup>) 404.2198

**吳**剛值 (M<sup>+</sup>)

404.2174

### **実施例56**

15-シクロペンチル-2,5,6,7,16, 17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ -4,8-インターm-フエニレン PGI<sub>2</sub> メチル エステル(228) かよびその15-エピ体(229) トラノル・4 - オキサ・4 ,8 - インタ・m - フェニレン PGI<sub>2</sub> (85.7 %,0.21 mmol ,収率96.4 %)が得られた。この構造は以下のデータ 化より確認した。

換光度 (α) 20 =+91.48\*(e=1.714,メタノール)
IR ( 核膜法): 3700-3200.2960.2930,
2870,1740.1625,1595,
1490.1460,1440.1380,
1290.1240.1195.1165,
1115.1100.1070,1020,
965,955,890.860,835.

790,765,735 cm-1

NMR (400 MHz, CDCL<sub>3</sub>, 8): 0.86 (3H, e); 0.89 (3H, e); 0.92 (3H, t, J=7.1 Hz); 1.19 - 1.32 (6H, m); 1.97 - 2.03 (1H, m); 2.45 (1H, q, J=8.3 Hz); 2.57 - 2.64 (1H, m); 3.44 (1H, t, J=8.3 Hz); 3.60 -

15-シクロペンチル-15-オキソ-2,5,6,7,18,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インターローフェニレンPOI2メチルエヌテル、11-ペンソアート(1.57g,3.20mmol)をメタノール(50元)に存かし、三塩化セリウム・7水和物(1.19g,3.20mmol)を加えて存かし、氷冷下で投拌している中に水気化水ウスナトリウム(125.5 平,3.32mmol)を加えて1時間換拌した。反応混合物に水(10元)を加えて、溶媒を留去した後、酢酸エチル(50元)を加え、生じた沈酸をハイ

# 特開昭 62-265279 (219)

フロスーパーセルでろ過した。沈股を酢酸エテル (50××3)で洗浄し、ついで酢酸エチル層を **飽和食塩水(100ml)で洗い、無水硫酸ナトリ** ウムで乾燥後過程すると油状物が得られた。ペン ゼン共務(20××3)し、放圧により乾燥した 後無水メタノール (100㎡) に溶かし、ナトリ クムノトキシド( 5.22規定、 0.06 転, 0.313 mmol)を加え、アルゴン下室温で一晩撹拌した。 反応混合物に酢酸(3滴)とジアプメタンのエー テル耐液(2ml)を加え、濃鉛した後水(30ml) を加え、酢酸エチル(30××4)で抽出した。 ついで酢酸エテル層を飽和食塩水(50%)で洗 い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後波縮すると油状 物が得られた。この油状物をカラムクロマトタラ フィー(シリカケル、酢酸エテル/シクロヘキサ ン四4:1)で精製すると、低極性の留分として 15-シクロペンテル-15-エピー2,5,6, 7,16,17,18,19,20-/+/~-

4-オキサ-4,8-インターm-フエニレン POI, メテルエステル (319.4 %), 0.822 mmol.)及び高極性の質分として15-シクロペン TN-2,5,6,7,16,17,18,19, 20-/ナノル-4-オキサ-4,8-インター m - フエニレン PGI 2 メテルエステル ( 297.0 中。 0.765 mmel,) # 49.84の収率で得られた。 とれらの構造は以下のデータにより確認した。 15-20 ロペンチル-2,5,6,7,16, 17,18,19,20-/ナ/ル-4-オキサ - 4 . 8 - インターm - フェニレン PGI, メテル m.p. 108~109℃(酢酸エチルとシクロへ ヤサンから再給品、無色針状結晶)

IR(KBr法): 3410,3350,2950,2875, 1738,1623,1595,1493,

> 1465,1483,1385,1310, 1280.1245.1203.1175.

1108,1078,1035,1017. 987,985,953,906,865, 821,770,738,706cm<sup>-1</sup> NMR(400MHz , CDC4z , 8):1,20-1,33(1H, m),1.34-1.46(1H,m),1.50-1.88(6H,m),1.92-2.19(3H, m),2.38-2.60(2H,m),2.60-2.70(1H,m),3.41-3.48(1H, m),3.79(3H,s),3.83-3.98 (2H,m),4.72(2H,s),5.15-5.23(1H.m).5.56-5.67(2H. m),6.70-6.82(3H,m)

MASS(EI 法, m/•):388(M+)

高分解能マススペクトル

計算值(C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>,M<sup>+</sup>) 388.1885 奖制值(M+) 388.1912 15-シクロペンケル-15-エピ-2,5, 6,7,16,17,18,19,20-/+/ ル・4・オキサー4,8・インターm-フエニレ ンPGI2メテルエステル m.p. 105.5~106.5℃(酢酸エチルとシク ロヘキサンから再結晶、無色針状結晶)

IR(KBr 法): 3485.2935.2880,2865, 2825,1701,1618,1595, 1481,1461,1428,1393, 1379.1325.1313.1301. 1281,1263,1261,1200, 1163,1111,1068,1031, 1006,980,945,902,890. 865,829,800,760,732, 722,699,665,6070-1

NMR( 400MHs . CDCL<sub>5</sub> ,  $\delta$  ) : 1.21 - 1.32 (1H. m).1.35-1.46(1H,m),1.51-1.87 (6H, m), 1.94-2.12 (2H, m), 2.48-2.57(IH, m), 2.58-2.67(1H,m),3.48-3.55(1H,

# 特別昭62-265279 (220)

m).3.79(3H,s),3.93-4.01(2H,m).4.73(2H,s),5.19-5.26(1H,m),5.63-5.74(2H,m),6.72-6.84(3H,m)

MASS(EI 法, m/\*):388(M+)

高分辨能マススペクトル

計算值 (C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>,M<sup>+</sup>) 388.18 ?5

**突砌倣(M<sup>+</sup>)** 

388.1870

#### 突地例57

15-ソクロペンチル-2,5,6,7,16,
17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ
-4,8-インターm-フエニレン PGI<sub>2</sub>(230)

# サンから再結晶、無色針状結晶)

IR(KBr 法): 3475.3300,2950,2870,

1745,1608,1592,1480,

1455,1428,1283,1275,

1220,1200,1158,1110,

1070,1022,980,964,942,

892.857,832,790,760.

730,7110=-1

NMR (CDCL<sub>3</sub>, 8): 1.20-1.34(1H.m).1.37-

1.71(6H,m),1.78-1.89(1H,

m),1.91-2.07(2H,m),2.32-

2.42(1H,m),2.60-2.71(1H,

m),2.97-4.18(5H,幅広い m),

4.67(2H, s), 5.12-5.21(1H,

m).5.54-5.84(2H,m).6.70-

6.78 (3H,m)

MASS(EI 法, m/+): 374(M+)

高分所能マススペクトル

15-2004272-2,5,6,7,16, 17.18,19.20-ノナノル-4-オキサ - 4 . 8 - インターm - フエニレン PGI, メチル エステル(118.7号、0.306 mmol)をメタ ノール(20g)に潜かし、水酸化ナトリウム水 商液(1規定、 0.9 2 m2 , 0.9 1 8 mm o l )を加 え、アルゴン下室ಡで一晩機拌した。反応進食物 に塩酸(1 規定、 0.9 2 元)を加え、メタノール を留去し、水(10g)を加えて、酢酸エテル (30×84)で抽出した。ついで酢酸エテル層 を飽和食塩水(30%)で洗い、無水硫酸ナトリ りみで乾燥後微縮すると、15- シクロペンチル -2,5,6,7,16,17,18,19, 20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インター ョっフェニレン PGI 2 が単一生成物として 1 1 5.0 9待られた(収率100多)。との構造は以下の データにより確認した。

m.p. 152.5~153℃(アセトンとューヘキ

計算值 (C21H24O4,M+) 374.1729

突剛値(M+)

374.1734

### 実施例58

15-シクロペンチル-15-エピ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>(231)

15-シクロペンテル-15-エピ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI<sub>2</sub>メテルエステル(121.5 申,0.313

特開昭62-265279 (221)

mmol)をメタノール(20 ml)に溶かし、水酸化ナトリウム水溶液(1 規定、0.94 ml、0.939 mmol)を加え、アルゴン下室温で一晩搅拌した。反応混合物に塩酸(1 規定、0.94 ml)を加え、
メタノールを割去した後水(20 ml)を加えて、
酢酸エテル(30 ml×4)で抽出した。ついて酢酸エテル個を飽和食塩水(50 ml)で洗い、無水低酸ナトリウムで乾燥後、凝縮すると15-シクロペンテル-15-エピ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサー4,8-インターm-フエニレンPGI,が単一

m.p. 151~152で(アセトンとn - ヘギサンから再結晶、無色針状結晶)

との構造は以下のテータにより確認した。

生成物として117.49得られた(収率100分)。

IR(KBr 法) :3360,2945,1733,1703,

1615.1588.1482,1455, 1420.1353,1315,1275,

17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ -4,8-インタ-m-フエニレンPGI<sub>2</sub>メナル エステル(232) およびその15-エピ体(233)

15-シクロヘキシル-15-オキソ-2.5.6.7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4.8-インターm-フェニレンPGI2メチルエステル・11-ベングアート(1.558、3.07mmol)をメタノール(50 ml)に沿かし、三切化セリウム・7水和物(1.148、3.07mmol)を加えて沿かし、-20で花搾している中に水葉化ホウ柔ナトリ

1189,1162,1120,1102, 1060,1020,992,955,929, 880,850,820,790,775, 737,720,625,600cm<sup>-1</sup>

NMR (CDC L<sub>3</sub>, d): 1.23-1.35(1H,m), 1.381.72(6H,m), 1.74-1.88(1H,m), 1.94-2.08(2H,m), 2.402.49(1H,m), 2.55-2.68(1H,m), 3.20-4.40(5H, 螺広いm),
4.66(2H,m), 5.13-521(1H,m),
5.65-5.78(2H,m), 6.68-6.84
(3H,m)

MASS(EI 法 , m/•):374(M<sup>+</sup>) 高分解能マススペクトル

> 計算值 (C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>, M<sup>+</sup>) 374.1729 実測値 (M<sup>+</sup>) 374.1748

### **実施例59**

15-200-421-2.5,6,7,16,

ウム(108.7号、2.87mmol)を加えて1時 間挽押した。反応混合物に水(10%)を加えて、 潜鉄を留去した後、酢酸エテル(50%)を加え、 生じた沈毅をハイフロスーパーセルでろ過した。 その比裂を酢酸エナル(50ml×3)で洗浄し、 ついて酢酸エテル層を飽和食塩水(100៧)で 洗い、無水流酸ナトリウムで乾燥袋の脳才ると油 状物が得られた。ペンセン共沸(20xl×3)に 波圧により乾燥した後、無水メタノール (50%) に潜かし、ナトリクムメトキシド(5.22規定、 0.05 x 8,0.261 mmol') を加え、アルゴン下 室温で一晩提拌した。反応混合物に酢酸(0.1 nl)、リアソメタンのエーテル器故(10 zl)を 加え、段縮した後水(304)を加え、酢酸エチ ル(30W×4)で抽出した。ついて酢酸エテル 層を飽和食塩水(50㎡)で洗い。無水硫酸ナト リクムで乾燥後微粒すると油状物が得られた。と の曲状物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲ

### 特開昭62-265279 (222)

ル、即設エチル/シクロへキサン=5:1)で分離精製すると低低性の留分として15-シクロへキシル-15-エピ-2,5,6,7,16,
17,18,19,20-ノナノル-4-オキサー4,8-インターm-フエニレンPGI2メチルエステル(239.8 や,0.596 mmol,)及び高値性の留分として15-シクロヘキシル-2,
5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサー4,8-インターm-フエニレンPGI2メテルエステル(207.8 中、167%の5)が5-6-24の収率で待られた。とれらの存置は以下のデータにより確認した。
15-シクロヘキシル-2,5,6,7,16,

15-シクロヘキシル-2,5,6,7,16,
17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ
-4,8-インターローフエエレンPGI2メナル
エステル

m·p· 9 1 ~ 9 2 ℃ (酢酸エチルとシクロヘキサンから腎結晶、無色針状結晶)

計算值(C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>,M<sup>+</sup>) 402.2042 突砌低(M<sup>+</sup>) 402.2052

15-シクロヘキシル-15-エピ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI<sub>2</sub> メチルエステル

m.p. 1 0 2.5 ~ 1 0 3.5 ℃ ( 酢酸エテルとシク ロヘキサンから再結晶、無色針状結晶 )

IR(KBr 法):3380,2920,2845,1735,

1615,1590,1482,1456.

1431,1375,1297,1275,

1260,1193,1163,1108,

1092,1060,1018,1003,

963.888.858.827.796.

771.728,656,610cm<sup>-1</sup>

NMR (400MHz , CDC $L_3$  ,  $\delta$  ): 0.94 - 1.90 (13H,

m),2.04-2.13(1H,m),

2.50-2.67 (2H,m), 3.48-3.56

IR(KBr 法):3360,2920,2860,1769,

1732,1609,1587,1483,

1459,1434,1364,1293,

1236,1196,1178,1113,

1103,1066,1027,1007,

981,975,950,920,908,

890,860,827,805,783.758,

722,700,680,608cm<sup>-1</sup>

 $NMR(400 MHz, CDCL_3, A): 0.93-1.97(12H,$ 

m),2.00-2.10(1H,m),2.34-

2.42(1H,m),2.43-2.51(1H.

m), 2.60-2.69(1H,m), 3.44-

3.51(1H,m),3.79(3H.e),

3.80-3.98(2H.m).4.72(2H.

s),5.15-5.24(1H,m),5.55-

5.6 6 (2H,m), 6.70-6.83(3H,m)

MASS(EI 法, m/+):402(M+)

高分解能マススペクトル

(1H.m), 3.79(3H.s), 3.87-

4.01(2H,m),4.72(2H,s),

5.19-5.27 (1H,m), 5.61-5.71

(2H.m).6.70-6.85(3H.m)

MASS(EI 法, m/+): 402(M+)

高分解能マススペクトル

計算值(C25H50O6,M+) 402.2042

突測值 (M<sup>+</sup>)

402.2051

#### 实施例60

15-シクロヘキシル-2,5,6,7,16,

17,18,19,20-/ナ/ル-4-オキサ

 $-4,8-4\nu f-m-7$  = -4 (234)

### 特開昭62-265279 (223)

15-200~+2~-2.5.6.7.18. 17,18,19,20-/ナ/ル・4-オヤサ - 4 . 8 - インターm - フエニレン PGI。メチル エステル(119.1号 . 0.296mmol)を メタ ノール(20 ml)に高かし、水酸化ナトリウム水 唇衣(1 規定、0.89 al, 0.888 mmoL)を加 え、アルコン下室間で一晩提拌した。反応迄合物 に塩酸( 1 規定、 0.8 g nd ) を加え、メタノール を留去し、水(10㎡)を加えて酢酸エチル(30 M×4)で抽出した。ついで酢酸エテル層を飲和 食塩水(50x4)で洗い、無水硫酸ナトリウムで 乾燥後、強縮すると15-シクロヘキシル-2, 5 , 6 , 7 , 1 6 , 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - / ナノル・4 - オキサ - 4 . 8 - インタ - m - フェ ニレンPOI, が単一生成物として105.3 9得ら れた(収率91.6%)。この構造は以下のテーク により確認した。

m.p. 138~139℃(アセトンとn-ヘキサンから

再結晶、無色針状結晶)

IR(KBr 法): 3380.2925.2860.1755. 1740.1612.1595.1483. 1450.1433.1305.1278.

1068,1027,1001,969,939,

917,891,857,829,792,

782.729.711cm-1

NMR (400MH= CDCZ3+ CD3 CD3,8):

0.9 2 - 1.47 (5H.m). 1.63 - 1.82

(5H,m), 1.88-1.97(IH,m).

1.97 - 2.07 (1H.m), 2.34 - 2.43

(1H,m), 2.62-2.71(1H,m),

3.10-4.00(5出, 健広い血), 4.67

(2H. s), 5.13 - 5.22(1H, m),

5.5 3 - 5.6 3 ( 2H.m) . 6.7 1 - 6.8 4

(3H.m)

MASS(EI法, m/+):388(M+)

高分解能マススペクトル

計算值(C22H28O4, M+) 388.1886

実剤値(M<sup>+</sup>) 388.1911

(以下余白)

夹施例61

15-シクロへキシル-15-エピ-2,5. 6,7,16,17,18,19,20-ノナノ ル-4-オキサ-4,8-インターm-フエニレ

> PGI 2 (235)

235

15-シクロヘキシル-15-エピ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インターローフエニレンPGI<sub>2</sub> メテルエステル(1246号,0.310 mmeL)をメタノール(20私)に啓かし、水酸化ナトリウム水溶液(1規定、0.93 nL、0.929

特開昭 62-265279 (224)

980,957,929,884.849, 819,789,774,732,719, 624 cm<sup>-1</sup>

O II.
NMR (400 MHz, CDC L3 + CD3 SCD3, 8):

0.9 4 - 1.3 5 (5 H, m), 1.3 8 - 1.4 9
(1 H, m), 1.6 3 - 1.8 2 (4 H, m),
1.8 3 - 1.9 2 (1 H, m), 2.0 1 - 2.1 0
(1 H, m), 2.4 7 - 2.5 4 (1 H, m),
2.5 7 - 2.6 6 (1 H, m), 2.8 0 - 3.8 5
(3 H, 研広いm), 3.8 5 - 3.9 7 (2 H,
m), 4.6 3 - 4.7 3 (2 H, m), 5.1 7 5.2 3 (1 H, m), 5.6 3 - 5.7 4 (2 H,
m), 6.7 0 - 6.8 6 (3 H, m)

MASS(EI法, m/•):388(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算值(C22H28O4,M<sup>+</sup>) 388.18,86

実測値 (M<sup>+</sup>) 388.1881

mmol)を加え、アルゴン下室屋で一晩模拌した。
反応混合物に塩酸(1規定、0.93 ml)を加え、
メタノールを包去した後、水(10 ml)を加えて
酢酸エチル(30 ml×4)で抽出した。ついて酢
酸エチル層を逸和食塩水(50 ml)で洗い、無水
硫酸ナトリウムで乾燥後、緩和すると15-シク
ロヘキシル-15-エピ-2,5,6,7,16,
17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ
-4,8-インターローフエニレンPGI2 が単一
生成物として105.3 呼得られた(収率87.45)。
との構造は以下のデータにより確認した。

m·p. 170℃ (アセトンとα - ヘキサンから再 結晶、無色針状結晶)

IR(KB, 法): 3350,2915,2845,1734, 1704,1614,1589,1482, 1464,1454,1419,1354, 1317,1275,1190,1181,

### 実始例62

16-シクロペンチル-2,5,6,7,17.

18,19,20-オクタノル-4-オキサ-4.

8-インターローフエニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステ
ル (236) &びその15-エピ体 (237)

16-シクロペンチル-15-オキゾ-2,5.6,7,17,18,19,20-オクタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレン
PGI<sub>2</sub> メチルエステル、11-ペンソアート
(1.82179,3.61mmol)をメタノール
(5044) に溶かし、三塩化セリウム・7水和物
(1.359,3.61mmol)を加えて溶かし、氷

冷下提择している中に水素化ホクスナトリウム (54.58,1.44 mmot)を加えて30分間提 拌した。反応混合物に水(10%)を加え、機額 した後水(10%)を加えて酢酸エナル(50% ×3)で抽出した。有機層を合わせて水(100%)、飽和食塩水(100%)で洗い、無水低酸 ナトリウムで乾燥し、機種すると1.318の油状 物が得られた。

次にこの油状物を無水メタノール(40g )に 耐かし、5.22規定のナトリウムメトキシド(50 μ4,0.26 mm e4)を加え、アルゴン気流下量温 で一晩提供した。

反応協合物に酢酸(0.1 ml)を加え、機和した 後水(30 ml)を加え、酢酸エテル(30 ml×3) で抽出した。有機層をあわせて水(60 ml)、粒 和食塩水(60 ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウ ムで乾燥した後週和すると1.21 gの値状物が得 られた。この値状物をカラムクロマトグラフィー

### 特開昭 62-265279 (225)

( ソリカゲル:酢酸エチル/ソクロヘキサンコ 6/1)で精製すると、初めに低極性の15-シ クロペンテルー15~エピー2,5,6,7, 17,18,19,20-10111-4-14 サー4,8-1ンターm-フエニレン-PQI,メ ナルエステル ( 4 3 5 mg , 1.0 8 mmol ) が 30.0 チの収率で待られ、続いて高極性の16-シクロ ペンナルー2,5,6,7,17,18,19, 20-オクタノル・4-オキサ・4,8-インタ - m - フエニレン PGI2 メチルエステル ( 407.8 時, 1.01 mmo と) が28.1 多の収率で得られた。 これらの構造は以下のデータにより確認した。 16-9004272-2,5,6,7,17. 18,19,20-オクタノル-4-オキサ-4, 8-インターm-フエニレンPGI2 メテルエステ m.p. 105.0~106.0℃(酢酸エテルより再 およ)

MASS(EI法, m/s):402(M<sup>+</sup>)

**高分解能マススペクトル:** 

計算值 (C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>,M<sup>+</sup>) 4 0 2.2 0 4 2

與側值 (M<sup>+</sup>) 4 0 2.2 0 6 5

16-20ロベンテル・15-エピ-2.5. 6.7.17.18.19.20-オクラノル・

4 - オキサ - G , 8 - インターローフエニレン

PGI, メナルエステル

m.p. 7 2.5~ 7 4.0 C (酢酸エテル/ a - ヘキ

サンニ1/2 より再結晶)

IR(KBr 法) : 3325,2940,2860,1755,

1735,1618.1591.1488,

1460,1375,1330,1308,

1275,1220.1192.1118.

1070,1018,976,958,890.

860.830,760,725,700.

555 cm 1

NMR (400MHz, CDC $L_5$ , 8) : 1.05 - 1.20 (2H, m),

IR(KBr法) : 3300.2950.2925,2855,

1765, 1735, 1613, 1598.

1480,1459,1365,1320,

1282,1203,1185,1160,

1112,1080,1063,1043,

1024,970,940,892,855.

825,778,755,720,680,

608,530 cm 1

 $NMR(400MHz, CDCL_5, \delta): 1.03-1.30(2H, m),$ 

1.45-1.76(8H,m), 1.76-1.95

(3H,m), 2.03-2.15(1H,m),

2.42-2.55 (1H,m), 2.58-2.69

(1H,m), 3.45-3.54(1H,m).

3.79 (3H, s), 3.92-4.00 (1H,

m),4.09-4.22(1H,m),4.72

(2H, e), 5.15 ~ 5.29 (1H, m).

5.60 - 5.75 (2H, m), 6.70 - 6.90

(3H.m)

1.45-1.71 (8H.m), 1.75-1.96

(3H,m),2.05-2.15(1H,m),

2.48-2.57 (1H,m), 2.57-2.67

(IH,m),3.48-3.56(1H,m),

3.79 (3H, a), 3.94 - 4.03 (1H.

m),4.16-4.23(1H,幅広いま),

4.73(2H, 6), 5.18-5.28(1H,

m),5.65-5.75(2H,m),6.70-

6.85(3H.m.)

MASS(EI法, m/e):402(M+)

高分解能マススペクトル

計算値 (C<sub>23</sub>H<sub>50</sub>O<sub>6</sub>,M<sup>+</sup>) 402.2042

突阅值(M<sup>+</sup>)

4022056

#### 夹施钒 63

18-シクロペンチル-2,5,6,7,17. 18,19,20-オクタノル-4-オキサ-4,

. 8-インターm-フエニレンPGI<sub>2</sub> (238)

# 特開昭62-265279 (226)

16-シクロペンテル-2.5.6.7.17.

18,19,20-オクタノル-4-オギサ-4.

8-インターm-フェニレンPGI2 メテルエステル(199.5 号,0.496 mmet) とメタノール
(20 M) に密かし、1規定の水酸化ナトリウム
水溶液(1.5 M,1.5 mmet) を加え、アルゴン
気流下室區で一晩浸搾した。反応温合物に1規定
塩酸(1.5 M,1.5 mmet) を加え、さらに水
(30 M)を加えて酢酸エテル(30 M×3)で
油出した。有低層をむわせて水(50 M)、粒和
食塩水(50 M)で沈い、無水碗飲ナトリウムで
必染した後濃離すると16-シクロペンテル-2,

3.37-3.47(1H,m), 3.55-4.05
(2H,m), 4.05-4.16(1H,m),
4.66(2H,s), 5.13-5.20(1H,m), 5.55-5.88(2H,m), 6.66-6.78(3H,m)

MASS(E1法, m/+);388(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算键(C22H28O6,M+) 388.1885

突砌值 (M<sup>+</sup>)

388,1891

### 実施例64

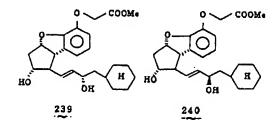
16-ンクロへキンル・2.5,6,7,17,
18,19,20-オクタノル・4-オキサ・4.
8-1ンタ・m・フエニレンPGI、メナルエステル(239) 及びその15-エピ体(240)

5.6.7.17.18.19.20-オクタノル-4-オキサ-4.8-インターローフエニレンPGI<sub>2</sub> (184.0%, 0.474 mmol)が単一生成物として定量的に得られた。この構造は以下のアータにより確認した。

m.p. 156.0~157.0℃(THF/a~ヘキサン = 1/2より再結晶)

IB(KBr法) : 3380,2940,2860,1760, 1740,1613,1585,1484, 1430,1280,1200,1160, 1112,1080,1025,980, 960,938,885,855,820, 785,760,728cm<sup>-1</sup>

NME(400MHs,CDCL<sub>3</sub>, 8): 1.08-1.22(2H.m).
1.47-1.71(6H,m),1.75-1.95
(1H,m),1.95-2.06(1H,m),
2.31-2.42(1H,m),2.60-2.62
(1H.m),2.62-2.73(1H,m),



16-シクロへキシル-15-オキリ-2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノルー4-オキサ-4,8-インターm-フェニレン
PGI2メテルエステル・11-ペングアート
(1.58178,3.05mmol)をメタノール
(50ml)に溶かし、三塩化セリウム・7水和物
(1.148,3.05mmol)を加えて溶かし、氷冷下提件している中に水業化ホウ葉ナトリウム
(34.7m,0.92mmol)を加えて10分間提
けした。反応場合物に水(10ml)を加えて10分間提
した後水(10ml)を加えて酢酸エチル(50ml)
となる力とで水(10ml)を加えて100ml

# 特開昭62-265279 (227)

W)、対和食塩水(100W)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、適裕すると1.549の油状物が得られた。

次にこの値状物を無水メタノール(40 ml)に 部かし、5.22規定のナトリウムメトキシド(54 ml)の28 mmol)を加え、アルゴン気候下窒 型で一晩浸拌した。反応混合物に酢酸(0.1 ml) を加え、機能した後水(30 ml)を加え、酢酸エナル(30 ml×3)で抽出した。有機磨をあわせ で水(60 ml)、塩和食塩水(60 ml)で洗い、 網水保酸ナトリウムで乾燥した後機能すると1.15 gの油状物が得られた。この油状物をカラムタロ マトグラフィー(シリカゲル:酢酸エナル/シクロへキサン=6/1)で積裂すると、初めに低低性 の16-シクロへキシル-15-エピー2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノル-4-オキサー4,8-インターローフエコレン PGI2メナルエステル(456.2m,1.10mmol) が3 5.9 多の収率で得られ、次いで高極性の1 6
- シクロヘキシル- 2 , 5 , 6 , 7 , 1 7 , 1 8 ,
1 9 , 2 0 - オクタノル - 4 - オキサ - 4 , 8 インターm-フエニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル
(5 0 1.4 % , 1.2 1 mmo c ) が3 9.5 多の収率
で得られた。これらの構造は以下のアータにより
確認した。

16-2000ペキシル-2,5,6,7,17,
18,19,20~オクタノル-4-オキサ-4,
8-インターエーフエエレンPQI<sub>2</sub> メテルエステ

m·p· 1 2 2.5 ~ 1 2 3.0 C (アセトン/<sub>B</sub> - へ キサン= 3/1 L り再納品)

IR(KBr 法): 3400,2920,2850,1762, 1735,1620,1590,1490, 1460,1432,1280,1260, 1240,1198,1110,1023.

605,520 cm 1

NMR(400MHz.CDC $\ell_5.\delta$ ): 0.88-1.04(2H,m),

1.11-1.32(3H,m),1.32-1.56
(3H,m),1.62-1.83(6H,m),
2.02-2.10(1H,m),2.10-2.25
(1H,幅広い。),2.43-2.52(1H,m),2.61-2.70(1H,m),3.443.50(1H,m),3.79(3H,s),
3.91-4.00(1H,幅広い。),
4.21-4.29(1H,幅広い。),
4.21-4.29(1H,幅広い。),
5.57-5.70(2H,m),6.73-6.82

MASS(EI法, m/·):418(M<sup>+</sup>)

高分解館マススペクトル:

計算値(C<sub>24</sub>H<sub>52</sub>O<sub>4</sub>.M<sup>+</sup>) 416.2199 実の値(M<sup>+</sup>) 416.2183 16-シタロへキシル-15-エピ-2,5,6,7,17,18,19,20-オタタノル-4-オキサ-4,8-インターm-フエニレン
PGI<sub>2</sub> メナルエステル
n.p. 78.5~81.0℃(アセトン/a-ヘキサン=1/2より再結晶)

NMR(400MHx,CDCL<sub>3</sub>, 8) : 0.88-1.04(2H,m), 1.10-1.32(3H,m), 1.32-1.55 (4H,m), 1.82-1.84(6H,m), 2.40-2.51(1H,m), 2.51-2.59 (1H,m), 2.60-2.68(1H,m),

特開昭62-265279 (228)

3.50-3.56(1H,m),3.79(3H,o),3.94-4.02(1H,m),4.24-4.31(1H,幅広いま),4.72(2H,s),5.20-5.27(1H,m),5.63-5.75(2H,m),6.72-6.86(3H,m)

MASS (EI法, m/o): 416 (M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算値 (C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub>,M<sup>+</sup>) 416.2199 突砌域 (M<sup>+</sup>) 415.2186 (以下余白)

て酢酸エチル(30m8×3)で抽出した。有機層をあわせて水(50m8)、 焼和食塩水(50m8)で洗い、無水焼酸ナトリウムで免繰した後機解すると16-シクロへキシル-2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI2(244.2 呼,0.61 mmol)が定量的に単一生成物として得られた。この構造は以下のデータにより確認した。m.p. 162.0~163.0で(酢酸エチル/n-ヘキサン=3/1より再結晶)

NMR(400MHs,CDC2<sub>3</sub>,8):0.88-1.03(2H,m). 1.22-1.37(4H,m).1.37-1.56 **奥施例 6 5** 

1 6 - シクロヘキシル - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 7, 1 8 , 1 9 , 2 0 - オクタノル - 4 - オキサー

4 . 8 - インターm-フェコレン PGI (241)

241

16-シクロへキシル-2,5,6,7,17.
18,19,20-オクタノル-4-オキサー
4,8-インターm-フエニレンPGI2 メテルエステル(253.0 向,0.61 mmeL)をメタノール
(20 M) に潜かし、1 規定の水酸化ナトリウム
水溶液(1.8 M,1.8 mmoL) を加え、アルピン気
低下室磁で一晩複拌した。反応混合物に1 規定塩酸(1.8 M) を加え、3 0 M) を加え

(2H,m), 1.62-1.88(5H,m),
1.96-2.06(1H,m), 2.31-2.40
(1H,m), 2.62-2.70(1H,m),
3.20-3.60(3H,m), 3.78-3.91
(1H,m), 4.15-4.23(1H,m),
4.67(2H,m), 5.12-5.20(1H,m),
5.51-5.65(2H,m), 6.70-6.78(3H,m))

MASS(EI 法, m/+): 402(M+)

高分解能マススペクトル

計算値(C<sub>23</sub>H<sub>50</sub>O<sub>4</sub>, M<sup>+</sup>) 4022042

**実測値 (M<sup>+</sup>)** 

402.2021

実施例 6 6

17-シクロヘキシル-2,5,6,7,18, 19,20-ヘデタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI2 メテルエステル

(242) およびその15-エピ体(243)

特開昭 62-265279 (229)

17-シクロヘキシル-15-オキソ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI2メテルエステル・11-ベンソアート(20237g,380mmo2)をメタノール(50 md) に形かし、三塩化セリウム・7水和物(1.415 Bg,3.80mmo2)を加えて静かし、一10でで提押している中へ水業化ホウ栗ナトリウム(48.0 mp,1.14mmo2)を加えて、10分間提押した後水(50 ml)を加え、10分間提押した。反応協合物を機輔し、残渣を酢像エテル(40 ml x 3)で抽出した。有機層を合わせて水(100 ml)、殿和食塩水(100

m - フエコレンPGI2 メチルエステル(613.2号,
1.43 mmoL)が38多の収率で得られた。これを

能設エテル/シクロヘキサン(1:1)から再結
品すると無色針状晶が得られた。続いて高徳性の
留分から17 - シクロヘキンル - 2,5,6,7,
18,19,20 - ヘプタノル・4 - オキサ・4。
8 - インターm - フェニレンPGI2 メチルエステ
ル(557.3号,1.30 mmoL)が34多の収率で
得られた。これを酢酸エテル/シクロヘキサン
(1:1)から再結晶すると無色針状晶が得られ
た。これらの構造は以下のデータより確認した。
17 - シクロヘキシル・2,5,6,7,18,
19,20 - ヘプタノル・4 - オキサ・4、8・
インターm - フェニレンPGI2メテルエステル
m.p. 99~100℃

IR(KBr 法):3425,2910,2850,1739. 1603,1582,1482,1451. 1428,1402,1367,1335. 18) で洗い、無水気似ナトリウム(358)で乾 染した袋供願すると203128の油状物が得られた。

次にとの抽状物をペンセン(10ml×2)で共 洗板換した後、無水メタノール(15ml)を加え で溶かし、5.22規定のナトリウムメトキシド (0.07ml,0.38 mmol)を加え、アルゴン気度 下重型で一夜撹拌した。反応混合物に酢酸(0.1ml) を加え、機能した後、潤液に水(15ml)を加え で酢酸エチル(15ml×3)で抽出した。有機脂 を合わせて水(50ml)、助和食塩水(50ml) で洗い、無水気酸ナトリウム(30g)で乾燥し た後機翻すると1.9191gの油状物が得られた。

との油状物をカラムクロマトグラフイー(シリカゲル;酢酸エチル/シクロヘギサン、3:1) で精製すると、始めに低極性の17-シクロヘギンル-16-エピ-2,5,6,7,18,19。

> 1300,1274,1260,1240, 1190,1172,1105,1023, 1001,971,886,864,840, 825,803,764,727,616, 608cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHz, CDC 23, 3): 0.84-0.95(2H, m),

1.11-1.35(6H, m), 1.48-1.76

(7H, m), 1.76-1.81(1H, 保证)

a), 2.01-2.09(1H, m), 2.08
2.13(1H, 保证) a), 2.44-2.52

(1H, m), 2.62-2.68(1H, m),

3.47(1H, t, J=8.3Hz), 3.79

(3H, a), 3.92-3.99(1H, m),

4.06-4.13(1H, m), 4.73(2H,

a), 5.16-5.23(1H, m), 5.58
5.68(2H, m), 6.73-6.83(3H, m)

MASS(EI法, m/o): 430(M+)

# 特開昭62-265279 (230)

高分解能マススペクトル

計算值 (C<sub>25</sub>H<sub>54</sub>O<sub>4</sub>, M<sup>+</sup>) 430.2355

**奖** 測值 (и<sup>+</sup>)

4 3 0.2 3 4 0

1 7 - シクロヘキシル - 1 5 - エピ - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ペンタノル - 4 - オキサ

- 4 . 8 - インタ - m - フエニレン PGI<sub>2</sub> メチル エステル

m.p. 104.5~105C

IR(KBr法): 3300,2905,2850,1740,

1618,1580,1481,1452,

1443,1345,1310,1292,

1271.1202.1181.1162.

1109,1072,1023,998.

965,943,882,863,844,825,

783.760.724,660cm 1

NMR(400MHz.CDC45.8): 0.83-0.94(2H.m),

1.1 1 - 1.3 7 (6H, m), 1.5 2 - 1.78

(9H.m), 2.04-2.11(1H,m),

2.50 - 2.55 (1 H, m), 2.60 - 2.68 (1 H, m), 3.52 (1 H, t, J=8.3 Ha), 3.79 (3 H, a), 3.95 - 4.01 (1 H, m), 4.11 - 4.16 (1 H, m), 4.73 (2 H, a), 5.20 - 5.25 (1 H, m), 5.62 - 5.72 (2 H, m), 6.72 - 6.84 (3 H, m)

MASS(EI法, m/·):430(M+)

高分觧能マススペクトル

計算値 (C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>,M<sup>+</sup>) 430.2355

**吳柳催 (M<sup>+</sup>)** 

4 3 0.2 3 2 7

夹施例 67

17-990~+92-2,5,6,7,18.

19,20-ヘプタノル・4-オキサ・4,8-

インターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>(244)

244

17-シクロへキシル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエエレンPGI2メチルエステル (221.2町,0.51mmol)をメタノール(10 ml) に啓かし、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.54ml,1.54mmol)を加え、アルゴン気流下 国温で一夜撹拌した。反応混合物に1 規定塩酸 (1.7ml)を加え、さらに水(15ml)を加えて、酢酸エナル(15ml×3)で抽出した。有絵層を合わせて水(50ml)、20和食塩水(50ml)で 洗い、無水低酸ナトリウム(258)でな馀した は四颗すると、17-シクロへキシル-2,5,

6 . 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 - ヘアタノル-4 - オ キサ-4 . 8 - インタ・m・フェニレン PGI<sub>2</sub> (21 1.9 呵 . 0.5 1 mmo L)が単一生成物として 定量的に得られた。これを THF/シクロヘキサン (3:2)から再結晶すると無色針状晶が得られ た。この構造は、以下のアータより確認した。 m.p. 158~159℃

1R(RBr法):3400(3700-2250),2910, 2840,1742,1611,1585, 1482,1452,1433,1292, 1258,1202,1168,1121, 1022,960,940,883,855,

823.788.760.721cm-1

NMR (400MHz, CDC $\mathcal{L}_3$ ,  $\partial$ ): 0.8 4 - 0.9 5 (2 H, m), 1.10 - 1.35 (6 H, m), 1.42 - 1.77 (7 H, m), 1.97 - 2.05 (1 H, m), 2.32 - 2.40 (1 H, m), 2.59 - 2.68 (1 H, m), 3.39 - 3.44 (1 H, m),

# 特開昭62-265279 (231)

3.8 2 - 3.9 9 (1 H · m) , 4.0 2 - 4.0 8 (1 H · m) , 5.1 3 - 5.1 8 (1 H · m) , 5.5 6 - 5.6 4 (2 H · m) , 6.7 3 - 6.7 6 (3 H · m)

MASS(EI法, m/e):416(M<sup>+</sup>)

高分無能マススペクトル

計算值 (C24H52O4,M+) 416.2198

突削值 (M<sup>+</sup>)

416.2175

## 契始例68

17-ツクロヘキシル-15-エピ-2,5.
6,7,18,19,20-ヘデタノル-4-オ
オサ-4,8-1ンタ-m-フエニレンPOI<sub>2</sub>(245)

O COOH

OH

下のアータより確認した。

245

m.p. 1 4 2 - 1 4 3.5 C

IR(KBr法): 3400(3700-2200),2910,

2850,1735,1703,1610,

1596,1482,1452,1421.

1285,1195,1163,1168,

1063.1021.996.959.883.

852,796,778,733 cm<sup>-1</sup>

NMR (400 MHz, CDC $L_5$ ,  $\delta$ ): 0.83 - 0.95 (2H, m),

1.08 - 1.39 (6H, m), 1.50 - 1.77

(7H,m), 2.01-2.10(1H.m).

2.4 3 - 2.4 9 (1 H , m) , 2.5 7 - 2.6 7

(1H,m),2.0-4.0(3H,QA広いs),

3.48 (1 H. t. J=8.3 Hz), 3.90 -

3.97(1H,m), 4.06-4.12(1H,

m),4.67(2H, 1),5.17-5.22

(1H,m),5.63-5.74(2H,m),

6.70 - 6.85 (3H.m)

17-200~422-15-22-2,5, 6 , 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ヘナタノル - 4 - オ キサー4.8~インターm-フエニレン PGI,メ テルエステル(226.4号 , 0.5 3 mmol)をメタ ノール(1046)に耐かし、1規定水散化ナトリ ウム水溶液(1.58 M, 1.58 mmo L)を加え、ア ルゴン気流下室盛で一夜撹拌した。反応站合物に 1 規定塩敏(1.7 叫)を加え、さらに水(15 叫) を加えて、酢酸エテル(15ml×3)で抽出した。 有依備を合わせて水(50%)、超和食塩水(50 14)で沈い、無水弧酸ナトリウム(258)で気 **楽した後微線すると、17-シクロペキシルー** 15-16-2,5,6,7,18,19,20 - ヘプタノル・4 - オキサ・4 , B - インタ・m - フェニレン PGI<sub>2</sub>(204.8 町 , 0.49 mmoL) が単一生成物として93%の収率で得られた。と れをアセトン/シクロへキサン(2:1)から再 結晶すると無色針状晶が得られた。との構造は以

MASS(EI法, m/.):416(M+)

高分解能マススペクトル

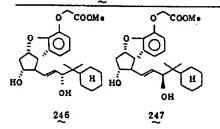
計算條 (C24H52O4,M+) . 416.2198

突刺値 (M<sup>+</sup>)

416.2206

# 夹施例69

16-シクロヘキシル-16-メテル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オ サナ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI<sub>2</sub> メ ナルエステル(246)およびその15-エピ体(247)



16-シクロへキシル-16-メチル-15-オキソ-2,5,6,7,18,19,20-ヘ プタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フ

# 特開昭62-265279 (232)

エニレン PGI2 タチルエステル、11-Tセタート(1.58148.3.35 mmol)をメタノール(70 ml) にとかし、三塩化セリウム・7水和物(1.248 g.3.35 mmol)を加えて静かし、氷冷下液神している中へ水柔化ホウ葉ナトリウム(84.49)、2.02 mmol)を加えて、30分間操神した後、鮨和皮低水本ナトリウム水常放(30 ml)を加え、10分間操神した。反応站合物をセライトを用いて吸引ろ消し、酢酸エチル(200ml)で洗い、ろ限を機稲した後、烈波を酢酸エチル(30 ml×3)で抽出した。存設層を含わせて水(100 ml)、以和食塩水(100 ml)で洗い、無水低酸ナトリウム(30 g)で乾燥した後漁稲すると、1.5321・9の袖状物が得られた。

次にこの油状物をペンセン(10 M × 2) で共 汚転換した後、無水メタノール(20 M)を加え て添かし、5.22 規定のナトリウムメトキシド (0.03 M , 0.17 mmo4)を加え、アルゴン気流

20 - ヘアタノル・4 - オ中サ・4 .8 - インタ - m - フエニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル (563.8 吗,1.31 mmol)が39 多の収率で得られた。これをTHF/n - ヘマサン (1:1)から丹昭晶すると無色針状晶が得られた。これらの構造は以下のデータより確認した。

16-シクロヘキシル-16-メテル-2,5,6,7,18,19,20-ヘアダノル-4-オ キサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI2メテ ルエステル

m.p. 1 3 2 - 1 3 3 °C

1R(KBr性):3350.2920,2850.1760.
1613,1588.1481,1460.
1404,1368.1290.1218,
1199.1181.1160,1119.
1073.1025.1005.990.
973.942.891.860.830.780.
758.721,680,640,603cm<sup>-1</sup>

下超級で3時間挽拝した。反応混合物に酢酸(0.05 al)を加え、鉄綿した镁製造に水(15 ml)を加えて、酢酸エチル(15 ml×3)で抽出した。有 被層を合わせて水(50 ml)、銭和食塩水(50 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウム(208)で乾燥した後微離すると、1.49188の曲状物が待られた。

この油状物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢飲エナル/シクロヘキサン、1:1)によつて情製すると、始めに低極性の16-シクロヘキシル-16-メテル-15-エピ-2、5、6、7、18、19、20-ヘプタノル-4-オキサ-4、8-インダーm-フエニレンPGI2メテルエステル(4547%、1.05mmol)が31
多の収率で得られた。これをTHF/a-ヘキサン(2:3)から再結晶すると無色針状晶が得られた。 続いて高極性の富分から16-シクロヘキシル-16-メテル-2、5、6、7、18、19、

NMR (400 MHs. CDC2<sub>3</sub>, 8): 0.78 (3H, s), 0.87 (3H. s), 0.93 - 1.38 (7H, m), 1.4 - 1.88 (5H, m), 2.04 - 2.11 (1H, m), 2.47 - 2.54 (1H, m), 2.61 - 2.68 (1H, m), 3.49 (1H, t, J=8.3 Hs), 3.79 (3H, s), 3.92 - 3.99 (1H, m), 4.09 (1H, d, J=6.84 Hs), 4.73 (2H, s), 5.18 - 5.26 (1H, m), 5.63 - 5.80 (2H, m), 6.71 - 6.86 (3H, m)

MASS(EI法, m/e): 444(M<sup>+</sup>) 高分解能マススペクトル

計算値 (C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>.M<sup>+</sup>) 444.2512 実制値 (M<sup>+</sup>) 444.2519 16-シクロヘキシル・16-メナル・15-エ ピ・2,5,6,7,18,19,20-ヘアタ ノル・4-オキサ・4,8-インタ・m-フエニ レン PGI<sub>2</sub>メテルエステル

## 特開昭62-265279 (233)

m.p. 111-112.5 C

IR(KBr姓):3380,2980,2925,2856,
1761,1609,1591,1488,
1462,1342,1310,1294,
1243,1215,1190,1178,
1161,1119,1088,1068,
1048,997,964,952,892,
864,790,760,723,680,

NMR (400 MHx, CDC L<sub>3</sub>, ð): 0.77(3H, s), 0.88 (3H, s), 0.93-1.38(7H, m), 1.4-1.7(2H, 株成い。), 1.61-1.83(4H, m), 2.07-2.14(1H, m), 2.53-2.67(2H, m), 3.53 (1H, t, J=8.3Hs), 3.79(3H, s), 3.94-4.00(1H, m), 4.11 (1H, d, J=5.8CHs), 4.73(2H, s), 5.22-5.28(1H, m), 5.65-

キサ・4 ,8 - インターm - フエエレン PGI2 メ ナルエステル(224mg , 0.5 2 mmoL)をメタ ノール(20g)に耐かし、1規定水散化 ナトリウム水裕級(1.56 mm o L) を加え、アルゴン気佩下室画で一夜撹拌した。反 応混合物に1 規定塩酸(2 M)を加え、酸酯した 後機族に水(10m)を加えて酢酸エチル(10 ad×3)で抽出した。有機層を合わせて水(30 M)、処和食塩水(30 W)で洗い、無水量酸ナ トリウム(108)で乾燥した砂波縮すると16 - シクロヘキシル・1 6 - メチル - 2 , 5 , 6 , 7 . 1 8 . 1 9 , 2 0 - ヘアタノル - 4 - オキサ - 4,8 - 1 2 5 - m - 7 x = V > PGI<sub>2</sub>(217.2 吗, 0.5 2 mmo 4)が単一生成物として定量的に得 られた。 これを酢酸エテル/n-ヘキサン(1:1) から再始晶すると無色針状晶が得られた。この機 造は以下のデータより確認した。

m.p. 143-144C

5.78 (2 H, m), 6.72-6.84

(3H.m)

MASS(EI法, m/+): 444(M+)

高分解能マススペクトル

計算值 (C24H34O4,M+) 444.2512

契 類 値 (M<sup>+</sup>)

4 4 4.2 5 1 0

## 実施例70

1 6 - シクロヘキシル - 1 6 - メナル - 2 . 5 .
6 . 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 - ヘアタノル - 4 - オ
キサ - 4 . 8 - インタ - m - フェニレン POI<sub>2</sub>(248)

248

16-200~~\*2N-16-17N-2.5. 6.7.18.19.20-~~\*2/N-4-\*

IR(KBr法): 3400(3655-2290),2950,

2925,2855,1741,1618.

1589,1481,1460,1430,

1360,1290,1245,1183,

1112.1085,1068.1028,

974,950,860,760,728cm<sup>-1</sup>

NMR(400 MHz, CDC $L_3$ ,  $\delta$ ):0.7 6 (3 H, z), 0.8 6

(3H, a), 0.90-1.40(7H.m),

1.60 - 1.85 (4 H, m), 1.98 - 2.08

(1H.m), 2.43-2.55(1H.m).

2.56-2.67 (2H.m), 3.42-3.54

(1H,m), 3.85-3.94(1H,m),

3.7-4.3 (3H,幅広い。), 4.67

(1H.d.J=16.6Hz), 4.75(1H,

d, J=16.6 H x), 5.14-5.23 (1 H,

m ) , 5.5 6 - 5.7 1 (  $2\,H$  , m ) , 6.7 0 -

6.86(3H.m)

MASS(EI法,m/.):430(M+)

# 特開昭62-265279 (234)

高分解能 マススペクトル

計算值 (C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>, M<sup>+</sup>) 430.2355

突砌值 (M<sup>+</sup>) 430.2342

実施例71

16-シクロヘキシル-16-メナル-15-エピ-2,5,6,7,18,19,20-ヘア

タノル・4-オキサー4,8-インターm-フェ

ニレン PGI 2 (249)

1 6 - シクロヘキシル - 1 6 - メチル - 1 5 -エピ - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ヘプ タノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インタ - m - フエ ニレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル ( 1 1 8.1 % , 0.27

> 1453.1362.1323,1273, 1249.1190.1178.1150, 1093.1018.983.964.954.

.

888,864,741.728,785,761,

719.624 mm - 1

 $\label{eq:nmr} \mbox{NMR(400MHz,CDC$\mathcal{L}_3,$): 0.77(3H,$),0.88}$ 

(3H, s), 0.93-1.38(7H, m),

1.4-1.7(2日, 幅広い :), 1.01-

1.83 (4H, m), 2.07 - 2.14 (1H,

m), 2.5 3 - 2.67(2 H, m), 3.5 3

(1H, t, J=8.3Hz), 3.79(3H,

a),3.94-4.00(1H,m),4.11

(1H, d. J=5.86Hs), 4.73(2H,

\*),5.22-5.28(1H,m),5.85-

5.78(2H.m), 6.72-6.84(3H.

m)

MASS(E1法.m/•):430(M<sup>+</sup>)

mmo L)をメタノール(15 ml)に P かし、1 規定 水 飲化ナトリウム水溶液(0.82 ml,0.82 mmo L)を加え、アルゴン気流下盤型で9時間機拌した。 反応 独合物に1 規定塩酸(1 ml)を加え、酸配した後残盗に水(10 ml)を加えて、酢酸エチル(10 ml × 3)で油出した。有機層を合わせて水(30 ml)、塩和食塩水(30 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウム(10 gl)で乾燥した後機就すると、16-シクロヘキシル-16-メテル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インターm-フエニレンPGI (112.2m,0.27 mme L)が単一生成物として定量的に得られた。これを酢似エテル/シクロヘキサン(5:1)から再結晶すると無色針状晶が得られた。この構造は以下のデータより確認した。

m.p. 89 - 90C

IR(KBr法): 3370(3675-2180),2905,

2852,1735,1685,1601,

高分解能マススペクトル

計算値 (C<sub>25</sub>H<sub>54</sub>D<sub>6</sub>,M<sup>+</sup>) 430.2355

吳剛恆 (M<sup>+</sup>) 430.2353

(以下余白)

## 突施例7 2

17-シクロへキシル-16,16-ジメナル
-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノ
ル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレ
ンPGI<sub>2</sub> メナルエスナル (250) かよびその15エピ体 (251)

17- シクロヘキシル-16,16-シメナル
-15-オキソ-2,5,6,7,18,19,
20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インタ
- m-フエニレンPGI<sub>2</sub> メナルエステル,11アセタート(1.31368,2.77 mmol)をメタ
ノール(50 ml) に必かし、三塩化セリウム・7
水和物(1.038,2.77 mmol)を加えて啓か

酸エテル/シクロヘキサンコ3:1)で分離行製 すると、低値性の貿分として17- シクロヘキシ ルー16、16-ジメナル・15-エピー2、5、 6,7,18,19,20-ヘアタノル-4-オ チルエスサル ( 0.4 5 9 4 8 , 1.0 0 mmo4, ) 及び 高価性の留分として17-シクロへキシル・16。 16-2192-2,5,6,7,18,19, 20-ヘアタノル-4-オキサ-4,8-インタ フェニレン PGI<sub>2</sub> メナルエステル(0.3806 8、0.830 mmoLy) が6-6-1-4の収集で得られ た。これらの構造は以下のデータにより確認した。 17-シクロヘキシル-16,16-ジメチルー 2,5,6,7,18,19,20-ヘアメノル - 4 - オキサ・4 , 8 - インター m - フエニレン PGI, メナルエスナル m.p 109~110.5℃ (酢級エテルとa・ヘキ

サンから再始品、無色針状結晶)

し、-15℃で提押している中に水業化ホウ黒ナ トリウム(63.5%、1.68 mmol)を加えて、 30分間提押した。反応混合物に水(10㎡)を 加えて格媒を留去した後酢酸エチル(50%)を 加え、生じた沈殿をハイフロスーパーセルでろ過 し、その沈殿を節娘エチル(50××3)で洗浄 し、ついで酢酸エチル層を水(50㎡)シよび魚 和食塩水(50點)で洗い、無水焼酸ナトリウム で乾燥後途綻すると曲状物が得られた。ペンセン 共沸(20m3×3)かよび減圧により転換した後、 紙水メタノール(40M)に斑かし、ナトリウム メトキシド(5.22規定、0.03㎡、0.157 mmo4 )を加え、アルゴン下室温で一晩提拌した。 反応混合物に酢酸を加えて出7とし、浸縮した後 水(20㎡)を加え、酢酸エテル(50㎡×4) で抽出し、酢酸エテル層を合わせて無水磁酸ナト リクムで乾燥後温輝すると曲状物が得られた。こ れをカラムクロマトグラフィー(シリカケル、酢

NMH(400MHs,CDC L<sub>3</sub>, d): 0.85-1.43(14H,m),
1.58-1.92(6H,m), 2.00-2.10
(1H,m), 2.30-2.42(1H,65広へ
a), 2.43-2.52(1H,m), 2.612.70(1H,m), 3.47(1H,t,J=
8.79Hs), 3.79(3H,a), 3.82
(1H,d,J=6.84Hs), 3.89-3.97
(1H,m), 4.72(2H,a), 5.175.23(1H,m), 5.58-5.71(2H,m), 6.71-6.82(3H,m)

特開昭 62-265279 (236)

MASS(EI 佐 , m/•): 458(M<sup>+</sup>) 高分辨能マススペクトル

計算值(C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>,M<sup>+</sup>) 458.2668

奖到证(M<sup>+</sup>)

4 5 8.2 6 9 6

17- シクロヘキシル-16,16- ジメチル-15- エピ-2,5,6,7,18,19,20
- ヘアタノル-4- オキサ-4,8- インタ- m
- フエニレン PGI<sub>3</sub> メチルエステル
m.p 107.5~108.5 C (アセトンとローヘキ

サンから再紹介、無色針状結晶)

IR(KBr法): 3485.2920.2850.1698.

1616.1588,1488.1461.

1428.1381.1356.1321.

1285.1273.1195.1160.

1100.1065.1025.1000.

975.958.943.860.798,
760,735,720cm-1

NMR (400MHs, CDC $2_5$ ,  $\theta$ ) : 0.86-1.04(8H, m).

17・シクロへやシルー16・16・シメテル
-2・5・6・7・18・19・20・ヘプタノ
ルー4・オキサー4・8・インターローフエニレ
ンPCI2 メテルエステル(136.5 町、0.298
rumoと)をメタノール(20㎡)に紹かし、水酸
化ナトリウム水溶液(1 規定0.8 9㎡、0.894
rumoと)を加え、アルゴン下室温で一晩後搾した。
及応混合物に塩酸(1 規定)を加えて出2とした
後メタノールを留去し、水(10㎡)を加えて酢酸
エテル(20㎡×4)で他出した。ついて酢酸
エテル耐を水(20㎡)かよび飽和食塩水(20㎡)で洗い、無水配便ナトリウムで乾燥後、適縮

1.04-1.43(6H,m),1.47-1.80
(7H,m),2.04-2.12(1H,m),
2.51-2.58(1H,m),2.59-2.68
(1H,m),3.52(1H,d,J=8.30
Hs),3.79(3H,s),3.86(1H,d,J=5.37Hs),3.93-4.01(1H,m),4.73(2H,s),5.20-5.27
(1H,m),5.63-5.77(2H,m),
6.71-6.85(3H,m)

MASS(EI 法。m/ • ): 458(M<sup>+</sup>) 高分解能マススペクトル

> 計算值(C<sub>27</sub>H<sub>58</sub>O<sub>4</sub>, M<sup>+</sup>) 458.2667 契例値(M<sup>+</sup>) 458.2664

突施例 7 3

17-シクロヘキシル-16,16-シメナル
-2,5,6,7,18,19,20-ヘデメノ
ル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレ
ン PGI<sub>2</sub>(252)

すると17-シクロへキシル-16,16-ジメテル-2,5,8,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレン PGI<sub>2</sub> が単一生成物として132.4 m 得られた(収率99.9%)。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 151~153℃(酢酸エチルとn・ヘキサンから再結晶、無色針状結晶)

NMR(400 MHs, CDC2<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub> <sup>8</sup>CD<sub>3</sub>, 8):

0.83-1.45(14H.m), 1.58
1.79(5H.m), 1.95-2.06(1H.m), 2.32-2.41(1H.m), 2.62-

特開昭62-265279 (237)

2.71(1H.m), 3.38-3.45(1H,m), 3.76(1H,d,J=7.81Hz),
3.80-3.88(1H.m), 3.90-4.60
(2H.检心。), 4.67(2H.。),
5.12-5.20(1H.m), 5.82-5.69
(2H.m), 6.68-6.80(3H.m)

MASS(EI 法, m/.):444(M+)

高分解能マススペクトル

計算值(C<sub>26</sub>R<sub>36</sub>O<sub>6</sub>, M<sup>+</sup>) 444.2512

突溯值(M<sup>+</sup>)

444.2482

#### 夹馅例74

17- ソクロヘキシル-16,16- ジメナル
-15-エピ-2,5,6,7,18,19,
20-ヘアタノル-4-オキサ-4,8-4ンタ
-m-フエニレン PGI<sub>2</sub> (253)

で乾燥後、強縮すると17-シクロへキシル18,16-ジメテル-15-エピ-2,5,6,
7,18,19,20-ヘアタノル-4-オキサ
-4,8-インタ-ローフエニレン PGI<sub>2</sub> が単一
生成物として13.8.6 専得られた(収率97.4%)。
この構造は以下のデータにより確認した。
m.p. 77~78 C(アセトンとローヘキサンか

ら再結晶、無色針状結晶)

IR(KBr 法): 3375,2925,2846,1735,
1618,1591,1483,1461,
1443,1381,1361,1277,
1247,1190,1110,1027,
971,891,861,795,763,
728cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs, CDCZ<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>SCD<sub>3</sub>, 8); 0.84-1.04(8H, m), 1.04-1.42 (6H, m), 1.58-1.76(5H, m), HO, OH H

253

17-シクロヘキシル-16,16-ジメテル
-15-エピ-2,5,6,7,18,19,
20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インタ
- m-フエニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル(146.9
。0.320 mmeL)をメタノール(20 N)に
内かし、水炭化ナトリウム水秤版(1規定0.96
N,0.961 mmoL)を加え、アルゴン下風低で
一晩浸津した。反応混合物に塩酸(1規定)を加
えて耐2とした後メタノールを留去し、水(10
N)を加えて即酸エテル(20 N×4)で抽出した。ついで酢酸エチル値を水(20 N)かよび飽
和食塩水(20 N)で洗い、無水配酸ナトリウム

2.00-2.10(1H,m),2.49-2.63 (2H,m),3.40-3.78(3H,幅広い m),3.85(1H,d,J=4.88Hz), 3.93-4.01(1H,m),4.64-4.76 (2H,m),5.18-5.24(1H,m), 5.62-5.75(2H,m),6.70-6.85 (3H,m)

MASS(EI 法, m/+):444(M+)

高分解能マススペクトル

計算值 (C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>, M<sup>+</sup>) 444.2512

実例値(M<sup>+</sup>)

4 4 4.2 5 1 3

# **英施例75**

15-フェニル・2,5,6,7,16,17,
18,19,20-ノナノル・4-オキサ・4,
8-インタ・n-フエニレンPGI<sub>2</sub> メテルエステ
ル(254) かよびその15-エピ体(255)

# 特開昭 62-265279 (238)

15-オキソ-15-フェニル-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インダーm-フェニレンPGI2メテルエステル、11-ペンソアート(1.58タ,3.17mmol)をメダノール(120 W)に辞かし、との存液に三塚化セリウム・7水和物(1.58タ,3.17mmol)を加えて0でに冷却し、水栗化ホク深ナトリウム(60.0 m)。1.59mmol)をゆつくり加えた。0でで5分間役押した後、飽和設設水栗ナトリウム水溶液(10 W)を加え、浸縮した。残盃に酢酸エテル(80 W)を加えて3 巡し、沈殿物を酢酸エテル(80 W)を加えて3 巡し、沈殿物を酢酸エテル

1.1 4 mmot、収率3 6.0%)かよび高極性の留分として白色結晶の1 5 - フェニル - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 6 , 1 7 , 1 6 , 1 9 , 2 0 - ノナノル - 4 - オキサー4 , 8 - インタ・m・フェニレン PCI<sub>2</sub> メナルエステル(4 7 0 %、1.1 9 mmot、収率3 7.5%)が得られた。これらの構造は以下のデータにより確認した。

1 5 - フエニル - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 6 , 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インタ - m - フエニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステ

m.p. 135~136℃(酢酸エチルから再超晶) IR(XB,法):3270,2970,1750,1620,

> 1600,1490,1460,1440, 1400,1350,1310,1280, 1250,1220,1110,1050, 1000,990,970,940,870, 840,810,770,730,710,

(20 xx×2)で洗い、ろ液を合わせて水、飽和 食塩水で洗つた。無水保障マグネシウム乾燥後、 繊維すると1.728の油状物が得られた。

610.550.520cm1

NMR(400 MHs, CDCL<sub>3</sub>, d): 2.06(1 H, ddd, J=
4.9.8.3, 13.7 Hs), 2.19(1 H, d,
J=4.9 Hs), 2.30(1 H, d, J=3.7
Hs), 2.52(1 H, d, J=8.0 Hs),
2.63(1 H, J=6.4, 7.3, 13.7 Hs),
3.49(1 H, t, J=8.0 Hs), 3.77
(3 H, e), 3.9-4.0(1 H, m),
4.71(2 H, e), 5.20(1 H, ddd,
J=4.9, 7.3, 8.0 Hs), 5.25(1 H,
dd, J=3.7, 5.4 Hs), 5.75-5.9
(2 H, m), 6.71(3 H, e), 7.25-

MASS(EI法、m/·):396(M<sup>+</sup>) 元業分析

計算値(C25H24O4として) 実制値

7.4 (5H.m)

C: 69.68

C: 6 9.7 2

H: 6.10

H : 6.0 6

# 特開昭62-265279 (239)

1 5 - フエニル - 1 5 - エピ - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 6 , 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ノナノル - 4 -オキサ - 4 , 8 - インタ - m - フエニレン PGI<sub>2</sub> メナルエステル

m.p. 1 1 0.5~1 1 1.5 ℃ ( 値放エチルから再 結晶 )

NMR(400MHs, CDC $L_3$ ,  $\delta$ ): 1.87(1H, d, J= 5.4 Hs), 2.0 - 2.15(2H, m),

# 8-インターm-フエニレンPGI2 (256)

#### 256

15-フエニル-2,5,6,7,16,17。
18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI2メナルエステル(200%の、0.505mmoと)をメタノール
(200%)におかし、この辞版に1規定の水酸化ナトリウム水静液(30%、3mmoと)を加え、室区で2時間提择した。反応混合物を最縮し、残液に水(200%)を加え、1規定塩酸(30%)にて中和し、酢酸エチル(400%,200%×2)で抽出した。有低層を合わせて飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで気候後過程すると2109

2.5 5 (1 H, q, J=8.2 Hs), 2.6 1 (1 H, d d d, J=6.4, 7.3, 13.7 Hs), 3.5 4 (1 H, t, J=8.2 Hs), 3.7 8 (3 H, s), 3.9 - 4.0 (1 H, m), 4.7 1 (2 H, s), 5.2 2 (1 H, d d d, J=4.9, 7.3, 8.2 Hs), 5.2 5 - 5.3 (1 H, m), 5.7 9 (1 H, d d, J=8.2, 15.1 Hs), 5.8 6 (1 H, d d, J=5.4, 15.1 Hs), 6.7 - 6.8 5 (3 H, m), 7.3 - 7.5 (5 H, m)

MASS (EI 法、m/•):396(M<sup>†</sup>)

元素分析

計算値 (C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>として) 実制値

C: 69.68 C: 69.85

H: 6.10 H: 6.05

奖施例76

m.p 1 3 6 ~ 1 3 7 C

1 5 - フェニル - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 6 , 1 7 , 1 8 , 1 9 , 20 - ノナノル - 4 - オキサ - 4 ,

の祖結晶が得られた。この祖結晶を前限エナルーエタノール・ヘキサンで再結晶すると、白色結晶の15-フェニル-2,5,6,7,16,17。18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI<sub>2</sub>(128時,0.335 mmol)が66.4%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(XBr 法): 3430.3050.2970.2940.

1740.1630.1600.1490.

1470.1440.1390.1350.

1300.1290.1230.1200.

1170.1110.1080.1020.

970.950.910.870.770,

730.700.580.570.550.

NMR(400MHz, DMSO-d<sub>4</sub>,  $\theta$ ): 1.71(1H, ddd, J=5.9, 9.8, 13.2Hz), 2.15-

500 cm-1

# 特開昭 62-265279 (240)

2.25(1H,m), 2.45-2.6(1H,m),
3.40(1H,t,J=9.0Ht), 3.7-3.8
(1H,m), 4.62(2H,t), 4.8-4.9
(1H,m), 5.0-5.15(2H,m),
5.4-5.5(1H,m), 5.63(1H, 4d,
J=6.1, 15.2Ht), 5.75(1H, dd,
J=7.8, 15.2Ht), 6.5-6.7(3H,
m), 7.2-7.25(1H,m), 7.3-7.45
(4H,m)

MASS(EI法、m/+):346(M-2H2O)+

元条分析

計算値(C22H22O6として) 実測値

C : 6 9.1 0

C: 68.86

H: 5.80

H: 5.87

#### 突施例 7 7

15-フェニル-15-エピ-2,5,6,7,
16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキ
サ-4,8-インタ-m-フエニレンPQ1, (257)

をエタノール/酢酸エチルで再結晶すると白色結晶の15-フェニル-15-エピ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノルー4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI<sub>2</sub>(119呵、0.312mmoL)が61.8%の収率で得られた。この構造は以下のナータにより確認した。

m.p. 140~141c

IB(KBr 法): 3450,3030,2940,1730,
1620,1590,1490,1470,
1430,1380,1350,1320,
1300,1280,1240,1200,
1110,1090,1070,1030,
980,950,900,860,800,
770,730,700,600,500,

NMR(400MHs,DMSO-d<sub>4</sub>, 8): 1.71(1H,ddd, J=5.9,9.3,13.2Hs),2.15-2.3

257

15-フェニル-15-エピ-2.5,6,7,
16,17,18,19,20-ノナノル・4オキサ-4,8-インタ-ローフエニレンPGI。
メチルエステル(200岁,0.505 mmol)を
メタノール(20が)に形かし、この形板に1規
定の水酸化ナトリウム水形液(3が,3 mmol)
を加え、室温で2時間提押した。反応混合物を決
続し、受盗に水(20が)を加え、1規定塩酸
(3が)にて中和し、酢酸エテル(40が,20

以×2)で油出した。有機固を合わせて熱和食塩
水で洗い、 無水碳酸マグネシウムで乾燥後、濃縮
すると203 時の租網品が得られた。この租籍品

(1H, m), 2.45-2.6(1H, m),
3.43(1H, t, J=9.0Hs), 3.73.8(1H, m), 4.63(2H, e),
4.8-4.9(1H, m), 5.0-5.15(2H, m), 5.4-5.5(1H, m), 5.62(1H, dd, J=6.3, 15.1Hs), 5.77(1H, dd, J=7.8, 15.1Hs), 6.65-6.8
(3H, m), 7.2-7.25(1H, m),
7.3-7.45(4H, m)

MASS(EI 法、m/+):346(M-2H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>

元素分析

計算値 (C22H22O6 として) 突閉値

C : 6 9. 1 0

C: 58.86

H: 5.80

H: 5.89

夹施例 7 8

16-フェニル-2.5,6,7,17.18, 19,20-オクタノル-4-オキサ-4.8-インタ-m-フェニレンPQI<sub>2</sub> メテルエステル

# (258)及びその15-エピ体(259)

15・オキソ-16・フエニル-2,5,6,
7,17,18,19,20・オクタノル-4オキサ・4,8・インタ・m・フエニレンPGI2
メテルエステル、11・ベンソアート(1.78,
332mmol)をメタノール(90%)に静かし、
三塩化セリウム・7水和物(3.48,9.13mmol)
を加えて-20でで水素化ホウ素ナトリウム
(80%,211mmol)を加え、10分間提择した。反応混合物に設設水素ナトリウム館和水形
液を6%加え、透縮し、浸法に能像エテルを加え
て炉過した。さらに即酸エテル(20%×3)で

- オクタノル - 0 - オキサ - 4 , 8 - インタ - m
- フェニレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル (500 場。
1.22 mmol) が36.7%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

1 6 - フェニル - 2 , 5 . 6 , 7 , 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - オクタノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インタ - m - フェニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル m.p. 1 2 9.5 - 1 3 1.5 ℃ (酢酸エテルより再

結晶)

NMR(400MHs,CDC2<sub>3</sub>, 3):1.94(1H,m),2.32 (1H,m),2.58(1H,m),2.82

700mT1

洗浄し、炉液を合わせて水(30㎡)、熱和食塩 水(10%)で洗浄し、乾燥後塵超する。得られ た油状物をペンセン(50××3)で共沸乾燥し、 無水メタノール(80×4)に群かし、 5.2 2 規定 のナトリウムメトキシド( 0.6 ml, 3.1 3 mmol) を加え、アルゴン気流下室温で14時間放復した。 反応習很化酢酸を加えて中和し、繊細し、残液に 水(30%)を加え、酢酸エナル(100%。 50㎡)で抽出し、水(10㎡)、飽和食塩水 (104)で洗浄し、乾燥強縮した。得られた油 状物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル: **酢酸エナル)にて分離精製すると、まず低極性の** 16-フエニル・15-エピー2.5,6,7, ザー4.8-インターm-フエニレン PGI。メナ ルエステル ( 4 2 5 岁 , 0.9 6 5 mmol ) が 29.1 %の収率で得られた。次いで高極性の16-フェ = N - 2, 5, 6, 7, 17, 18, 19, 20

> (4H,m), 3.28(1H,t,J=8.8 Hm), 3.77(3H,a), 3.76(1H,m), 4.32(1H,m), 4.68(2H,a), 5.07(1H,m), 5.53(2H,m), 6.50(1H,m), 6.70(2H,m), 7.25(5H,m)

MASS(EI 法, m/e): 410 (M<sup>+</sup>)
16-フエニル-15-エピ-2,5,6,7,
17,18,19,20-オクタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレン PGI<sub>2</sub> メナ

IR( 核膜法): 3200,3030,2920,2850, 1740,1730,1620,1595, 1485,1460,1435,1280, 1220,1190,1110,1090, 1025,970,895,860,830,

特開昭62-265279 (242)

NMR(400MH\*, CDCL\*\*, の): 1.77-1.85(1H, 個広 い。)、2.00(2H, m), 2.42(1H, t, J=8.1H\*\*)、2.57(1H, dt. J=6.5:13.3H\*\*)、2.87(2H, m), 3.42(1H, t, J=8.1H\*\*)、3.78 (1H.\*\*)、3.80(1H, m)、4.38 (1H, q, J=6.5H\*\*)、4.71(2H, \*)、5.15(1H, m)、5.5.7(1H, dd, J=8.1, 15.8H\*\*)、5.62(1H, dd, J=5.9:15.8H\*\*)、6.68-6.80 (3H, m)、7.2-7.35(5H, m)

...

MASS(EI法, m/o):410(M<sup>+</sup>)

(以下余白)

し、氷冷下残渣に1規定塩酸(3.84 N)を加えて耐4とし、酢酸エデル(50 N,30 N,10 nd)で抽出した。有機層をあわせて水(10 Nd)、酸和食塩水(10 Nd)で洗い、乾燥醤油すると16-フェニル・2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノル・4-オキサ・4,8-インタ・m・フェニレンPGI2 が定量的に単一生成物として得られた。との構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 143-144で(クロロホルムより再結晶)
IR(KBr法): 3350,3030,2910,2880,
1770,1750,1615,1590,
1485,1460,1430,1350,
1285,1260,1190,1165,
1120,1075,1020,995,980,
960,940,890,880,860,
830,796,770,750,730,

突施例79

18-フエエル・2,5,6,7,17,18. 19,20-オクタノル・4-オキサー4,8-インタ・m-フエニレン PG1<sub>2</sub> (2<u>6</u>0)

16-フェニル-2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノル-4-オギサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI<sub>2</sub> メチルエステル (200%,0.488mmol)をメタノール(20 M) に添かし、0.725規定水限化ナトリウム水 裕被(5.3M,3.84mmol)を加え、アルゴン 気流下室温で14時間放躍した。反応溶液を後縮

NMR(400MHs, CDCL<sub>8</sub>, 8): 1.68(1H, ddd, J=5.7, 9.3, 14.2Hs), 2.12(1H, t, J= 8.3 Hs), 2.42 - 2.50(1H, m), 2.69(1H, dd, J=6.8, 13.4 Hs), 2.79(1H, dd, J=5.8, 13.4 Hz), 3.29(1H, t, J=8.3 Hs), 3.68 (1H, m), 4.20(1H, m), 4.63 (2H, s), 4.77 - 4.88(2H, 每点小 s), 5.03(1H, m), 5.46 - 5.59 (2H, m), 6.49(1H, t, J=3.9Hs), 6.69(2H, d, J=3.9 Hs), 7.16 -7.30(5H, m)

MASS(EI 法、 m/a):396(M<sup>+</sup>) 高分解能マススペクトル: 計算値(C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>,M<sup>+</sup>) 396.1573 実動値(M<sup>+</sup>) 396.1579

# 特開明62-265279 (243)

## 夹施例80

17-フェニル・2,5,6,7,18,19,20-ヘアタノル・4-オキサ・4,8-4ンターm・フェニレン PGI2 メチルエステル (261) 及びその15-エピ休 (262)

15-オキソ-17-フェエル-2,5,6,7,18,19,20-ヘアタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI<sub>2</sub> メテルエステル,11-ペンソアート(228,4.2 mmoL)をメタノール(90x1)に存かし、三塩化セリウム・7水和物(3.48,9.1 mmoL)を

5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4
- オキヤ-4,8-4ンターm-フエニレン PGI2
メチルエステル(593.3 号,1.40 mmol)が
33.3 号の収率で得られ、祝いて高値性の17フエニル-2,5,6,7,18,19,20ヘプタノル-4-オキサ-4,8-4ンターmフエニレン PGI2 メチルエステル(660 号,
1.56 mmol)が37.3 号の収率で得られた。と
れらの構造は以下のアータにより強配した。

1 7 - フェエル - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 8 , 1 9 ,
2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インタ
- m - フェニレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル
m.p. 104-106に(酢酸エテルより再始品)

IR(KB, 法): 3350,3020,2925,2850,
1747.1620.1590,1490,
1440.1350,1288.1240,
1195,1110.1070,1030.
975.860,785,725,700cm<sup>-1</sup>

加え、-20℃に冷却後水素化水ウ素ナトリウムを(80両,21 mmol)加え、5分間提拌した。 及応混合物に炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液 (9 M)を加え、緩縮した。沈殿を沪過し、酢酸 エチル(100 M×2)で洗剤し、炉液を水(30 M)、飽和食塩水(30 M)で洗い、乾燥後濃縮 すると2.39の油状物が得られた。

この他状物をペンセンで3回共沸し、無水メタノール(80%)に溶かし、5.22規定のナトリウムメトキンド(0.6 ml )、3.13 mmol)を加え、アルゴン下室弧で14時間放産した。反応退合物に酢酸を加えて出てとし、濃縮し、残造に水(30ml)を加え、酢酸エテル(100ml,50ml)で抽出し、水(10ml)、飽和食塩水(10ml)で洗浄し、乾燥、濃縮すると2.39の油状物が得られた。この油状物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:酢酸エテル)で精製すると、初めに低極性の17-フェニル-15-エピ-2,

NMR(400MHs, CDC2<sub>3</sub>, d): 1.7 5 - 2.0 5 (4H, m),

2.4 (1H, m), 2.6 - 2.7 5 (3H, m),

3.0 5 - 3.2 (1H, m), 3.4 (1H, t,

J=8.8 Hs), 3.7 8 (3H, s), 3.8 
3.9 (1H, m), 4.7 0 (2H, s), 5.1 1

- 5.2 (1H, m), 5.5 - 5.6 (2H, m),

6.7 - 6.8 (3H, m), 7.1 6 - 7.2 3 (3H, m), 7.2 5 - 7.3 1 (2H, m)

MASS(EI 法、m/+): 424 (M+)

17-フェエル-15-エピ-2,5,6,7,
18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,
8-インタ-nx-フェニレン PGI<sub>2</sub> メナルエステ

n.p. =95-97℃(酢酸エチルより再納品)

IR(KBr法): 3400.3030.2960.2920. 2880.2850.1780.1760. 1740.1730.1615.1590. 1490.1460.1435.1300.

特開昭62-265279 (244)

1280,1240,1230,1195,
1170,1110,1090,1070,
1030,985,955,940,890,
865,860,770,755,740,
700cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs, CDCL<sub>5</sub>, 8): 1.69(塩広い。), 1.80
-1.83(3H.m), 2.07(1H.ddd,
J=4.9.8.3, 13.7Hz), 2.51(1H,
m), 2.62(1H, ddd, J=6.4.7.3,
13.7Hz), 2.68-2.82(2H.m),
3.50(1H.t, J=8.5Hz), 3.78
(3H.s), 3.95(1H.m), 4.18
(1H,m), 4.72(1H.s), 5.21
(1H,ddd,J=4.9.7.3,8.5Hz),
5.64-5.74(2H,m), 6.71-6.84
(3H,m), 7.17-7.24(3H,m),
7.25-7.32(2H,m)

MASS(EI 法、m/+):424 (M+)

に1 規定塩酸 (5.8 mb)を加えて出るとし、酢酸エチルで3 回抽出した。有機障をあわせて水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥すると1 7 - フェニル・2 ・5 ・6 ・7 ・18 ・19 ・20 - ヘプタノル・4 - オキサ・4 ・8 - インターm・フェユレンPGI2 が単一生成物として定量的に得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p.=162-164℃(酢酸エチルノメタノールより再

#### 総品)

IR(KBr 法): 3650-2250,1735,1620,
1592.1490.1465.1425,
1380.1345,1290.1265,
1220,1185,1105,1080,
1055.1020,965,960,945,
900,860,830.795.765,
745.725,700cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs, CDCL<sub>5</sub>, b): 1.77 - 1.81 (3H, m). 2.19 (1H, q, J=8.3Hs), 2.45突胎例81

17-フェニル-2,5,6,7,18,19,
20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インタ
- m-フェニレン PGI<sub>2</sub> (283)

1 7 - フェニル - 2 、5 、6 、7 、1 8 、1 9、2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4 、8 - インタ - m - フェニレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル ( 3 0 0 %)、0.7 0 8 mmol )を 3 0 Mのメタノールに形かし、0.7 2 5 規定の水酸化ナトリウム水溶液( 8 M 、5.8 mmol )を加え、アルゴン下置弧で

1 4 時間放成した。反応液を微縮し、氷冷下残渣

2.55(1H,m), 2.58-2.63(2H,m), 3.42(1H,t,J=8,3Hz),
3.75(1H,m), 3.97(1H,m),
4.64(2H,s), 4.78(1H,55広い。), 4.85(1H,55広い。), 5.08
(1H,m), 5.53(1H,dd,J=6.1,
15.3Hz), 5.65(1H,dd,J=7.8,
15.3Hz), 6.69-6.76(3H,m),
7.13-7.25(3H,m), 7.27-7.31
(2H,m)

MASS(EI 法. m/e):410(M+)

#### 元素分析:

計算値(C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>として) 実剤値 C:70.23 C:70.0

C: 7 0.0 7

H: 6.39

H: 6.36

# **突施例82**

15-(。-メナルフエニル)-2,5,6, 7,16,17,18,19,20-ノナノル-

# 特開昭62-265279 (245)

4 - オキサ・4 、8 - インタ・m - フェニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル (284) かよびその 1 5 - エ ピ体 (285)

15-(o-メナルフエニル)-15-オキソ
-2,5,8,7,16,17,18,19,
20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インター
ローフエニレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル,11-ペ
ンソアート(1.95628,3.82 mmoL)をメ
タノール(50 ml) に啓かし、三塩化セリウム・
7 水和物(1.42338,3.82 mmoL) を加え
て母かし、氷冷下提拌している中へ、水次化ホウ

姓した徒没前すると1.92618の油状物が得ら れた。との油状物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル:酢酸エチルノシクロヘキサン= 6 : 1 ) で務製すると、始めに低極性の 1 5 - ( 。 - メナルフエニル) - 15 - エピ - 2 , 5 , 6 , 7,18,17,18,19,20-/ナノル-4 - オキサ・4 , 8 - インタ - m - フエニレン PGI 2 メナルエステル ( 7 0 2.2 mp . 1.7 1 mmol) が45多の収率で得られた。これを酢酸エチルノ シクロヘキサン(4:3)から再結晶すると無色 針状晶が得られた。続いて高極性の留分から15 - ( o ~ メチルフエニル ) - 2 , 5 , 6 , 7 . 16,17,18,19,20-/+/~4-オキサ・4,8-インタ・m-フェニレン PGI。 メナルエステル(706.2 mg , 1.72 mmol )が 45%の収率で得られた。これを酢酸エチル/シ クロヘキサン(4:3)から再結晶すると無色針 状晶が得られた。とれらの構造は以下のデータよ

素ナトリウム(48.3 町、115 mmol)を加えて10分間提押した後、水(20㎡)を加えて腰離した。反応混合物をセライトを用いて吸引ろ造し、酢酸エチル(200㎡)で洗い。ろ液を喚起した後、残液を酢酸エチル(40㎡×3)で抽出した。有機層を合わせて水(100㎡)、飽和食塩水(100㎡)で洗い、無水破酸ナトリウム(40㎡)で乾燥した後腰稲すると1.96249の油状物が得られた。

り確認した。

15-(0-メチルフエニル)-2.5.6.
7,16.17.18.19.20-ノナノル-4-オキサ・4.8-インターm-フェニレン
PGI<sub>2</sub> メチルエステル
m-p. 132-133℃

NMR(400MHs, CDC2<sub>3</sub>, る): 2.02-2.10(1H,m),
2.20-2.28(2H,幅広い。), 2.37
(3H,s), 2.50-2.56(1H,m),
2.59-2.66(1H,m), 3.48(1H,
t, J=8.3Hs), 3.77(3H,s),

特開昭62-265279 (246)

1204,1120,1102.1040.

1005,983,950,900.859,

824,782,770,760,739,

3.9 3 - 4.0 2 (1 H . m) . 4.7 0 (2 H . m) , 5.1 5 - 5.2 3 (1 H . m) , 5.4 2 - 6.4 6 (1 H . m) . 5.7 3 - 5.8 3 (2 H . m) . 6.6 7 - 6.7 3 (3 H . m) . 7.1 6 - 7.2 5 (3 H . m) . 7.4 6 - 7.4 8 (1 H . m)

MASS(EI 法、m/e): 410 (M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算值(C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>.M<sup>+</sup>) 410.1729

突砌值 (M+)

4 1 0.1 7 0 3

15-(0-メテルフエニル)-15-エピ2,5,6,7,16,17,18,19,20
-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-mフエニレンPGI<sub>3</sub>メテルエステル

m.p. 97-980

IR(KBr法): 3360,2960,2900,1741, 1623.1600,1482,1460, 1442,1368.1300.1224 703,668,617cm<sup>-1</sup>
NMR(400MHz,CDCL<sub>5</sub>,8): 1.92-1.96(1H.幅広い。),2.03-2.07(1H.幅広い。),2.02-2.11(1H.m),2.37(3H.a),2.53-2.64(2H.m),3.51(1H.t,J=8.3Hz),3.78(3H.a),3.93-3.99(1H.m),4.71

5.44-5.49 (1H,m), 5.68-5.76 (1H,m), 5.83-5.89 (1H,m), 6.72-6.81 (3H,m), 7.14-7.28

(2H.e), 5.16-5.23(1H.m).

(3H,m),7.45-7.48(1H,m)

MASS(EI 法, m/·):410(M+)

高分解能マススペクトル

計算值 (C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>,M<sup>+</sup>) 410.1729

夹刺值(M<sup>+</sup>) 410.1749

# 突施例83

PGI 2 (256)

15-(。-メナルフェニル)-2,8,6.
7,16,17,18,19,20-ノナノル4-オキサー4,8-インターm-フエニレン

15-(o-メチルフエニル)-2,5,6,
7,16,17,18,19,20-ノナノル4-オキサ-4,8-インタ-n-フエニレン
PGI<sub>2</sub> メチルエステル (225.0%,0.55mmol)
をメタノール (10%) に容かし、1 規定水酸化ナトリウム水母液 (165%,165mmol)を

加え、アルゴン気液下窓區で3時間飛搾した。反応混合物に1規定塩酸(1.65 M)を加え、さらに水(15 M)を加えて酢酸エナル(15 M×3)で抽出した。有機層を合わせて水(50 M)、飽和食塩水(50 M)で洗い、無水硫酸ナトリウム(25 g)で乾燥した镁濃縮すると15-(。-メナルフェニル)-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オヤサ-4,8-インタ-m-フェニレン POI2(214.9 P)、0.54 mm e 4)が単一生成物として99 列の収率で得られた。これをアセトン/a-ヘキサン(2:1)から再結晶すると無色針状晶が得られた。この構造は以下のデータより確認した。

m.p. 130 C (dec.)

IR(KBr法): 3400(3700~2250),2960, 2920,1740,1619,1590, 1484,1462,1432,1375, 1344,1284,1244,1193,

特開昭62-265279 (247)

1104,1053,1023,965,942, 856,762,7.24,636cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs.CDC23,8): 1.97-2.07(1H,m),
2.41(3H,s), 2.35-2.45(1H,m),

2.58-2.68(1H,m), 1.9-4.3(3H,

幅広い。), 3.42-3.46(1H,m),

3.87-3.92(1H,m), 4.64(2H, a),

5.12 - 5.20 (1H, m), 5.35 - 5.40

(1H,m), 5.67-5.79(2H,m),

6.63-6.73 (3H, m), 7.13-7.25

(3H,m),7.53-7.58(1H,m)

MASS(EI # , m/e): 360 (M+-36)

高分解能マススペクトル

計算性(C24H24O5,M+-H2O) 378.1467

突剛値 (M+-H,0)

378.1445

#### 実施例84

15-(o-メナルフエエル)-15-エピー 2.5.6.7.16,17.18,19,20

加え、さらに水(15 m)を加えて酢酸エチル
(15 m×3)で抽出した。有機層を合わせて水
(50 m)、飽和食塩水(50 m)で洗い、無水
硫酸ナトリウム(25 g)で乾燥した後濃縮する
と15-(o-メチルフエニル)-15-エピー
2,5,6,7,16,17,18,19,20
-ノナノル-4-オキサー4,8-インターmー
フエニレンPGI2(225.6 m)、0.57 mmol)
加単一生成物として99 gの収率で得られた。とれをアセトン/コーヘキサン(2:1)から再結
晶すると無色針状晶が得られた。との構造は以下
のデータより強強した。

m-p- 130C(dec-)

IR(KBr法):3350(3700-2200).2930,

1740,1710,1620,1595,

1484,1481,1424,1283,

1262,1199,1123,1044.

1023,1004,974,961,940,

- ノナノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インタ - m -

フェニレン PGI 2 (267)

15-(o-メテルフエニル)-15-エピー
2,5,6,7,16,17,18,19,20
-ノナノル-4-オギサ-4,8-インダーmフエニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル(236.0 呵、
0.57 mmol)をメタノール(10 ml)に溶かし、
1 規定水酸化ナトリウム水溶液(1.72 ml,1.72 mmol)を加え、アルゴン気液下震温で3 時間提 伴した。反応混合物に1 規定塩酸(1.69 ml)を

883.859,793.781.769.

748,734,630,603cm-1

NMR (400MHs, CDCLs, 8): 1.98-2.07(1H,m),

2.36 (3H, a), 2.42 - 2.49 (1H,

m), 2.57-2.66(1H, m), 3.42-

3.47 (1H, m), 3.83 - 3.90 (1H,

m), 2.2 - 2.4 (3H,縣広い。), 4.65

(2H, a), 5.12-5.19(1H, m),

5.38 - 5.42 (1H, m), 5.60 - 5.68

(1H,m), 5.83-5.89(1H,m),

6.70 - 6.77 (3H,m), 7.13 - 7.27

(3H,m).7.52-7.54(1H,m) (3H,m).7.52-7.54(1H,m) (3H,m).7.52-7.54(1H,m) (3H,m).7.52-7.54(1H,m) (3H,m).7.52-7.54(1H,m)

高分解能マススペクトル

計算値(C24H24O5,M+-H2O) 378.1467

**実**剛値 (M<sup>+</sup>−H<sub>2</sub>O)

3 7 8.1 4 4 8

# 特開昭 62-265279 (248)

#### 突始例85

15-(p-メチルフエニル)-2,5,6,
7,16,17,18,19,20-ノナノル4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレン
PGI<sub>2</sub> メチルエステル (288) とその15-エピ体
(269)

1 5 - (p - メチルフエニル) - 1 5 - オキソ
- 2 , 5 , 6 , 7 , 1 6 , 1 7 , 1 8 , 1 9 ,
2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インター
m - フエニレン PGI<sub>2</sub> メナルエステル , 1 1 - ペ
ングアート ( 1.9 5 8 , 4.0 3 mmol ) をメタノ

ル (50 W×2 関)で抽出し、酢酸エテル層を水 (20m/×1回)及び飽和食塩水(20m/×1回) で洗い、紙水碗酸ナトリウムで乾燥後蹬縮した。 **政権強盗をメルク社のローパーカラム(シリカゲ** ル:酢銀エナル/シクロヘキサン, 2/1 )で分離 稍製すると、低機性留分の15-(p-メチルフ エニル) - 15 - エピ - 2,5,6,7,16, 17,18,19,20-/ナノル-4-オヤサ - 4 , 8 - インターローフエユレン PGI<sub>2</sub> メチル エステル (収量 5 7 1 Rg, 1.39 mmol, 収率 3 6.9 5 ) 及び高極性の貿分の15-(p-メナ ルフエニル) - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 6 , 1 7 , 18,19,20-/ナ/ル-4-オキサ-4, 8 - インタ・m - フェニレン PGI<sub>2</sub> メナルエスナ ル(収量 6 1 6 吗、1.5 mmol、収率 3 9.9 %) が得られた。とれらの構造は以下のデータにより 確認した。

15-(ゥーメテルフエニル)-2,5,6,

ール(100%)に潜かし、攪拌しながら、三塩 化セリウム・7水和物(1.818、4.86 mmoL) を加えて部かした。この混合器被を-10℃に冷 却し、後拌しながら、水素化ホウ素ナトリウム (59.6 M)、1.58 mmol )をゆつくり加え、モ の主主20分間提押した。反応協合物を0℃にも とし、適和炭酸水素ナトリウム水溶液(13ml) を加え、河過後、が液を濃縮した。濃縮残渣に水 ( 2 0 x ) を加え、酢酸エナル ( 5 0 x × 2 回 ) で抽出し、酢酸エチル層を水(20mi×1回)及 び飽和食塩水(20××1回)で洗い、無水硫酸 ナトリウムで乾燥後腰縮すると油状物 (1.948) が得られた。との抽状物をアルゴン雰囲気下で無 水メタノール(50g)に耐かし、投津したがら、 ナトリウムメトキシャメタノール海液 (5.22 N. 0.3 6 %, 1.8 9 mmoL )を加え、煮塩で14時 間撹拌した。との反応移放に酢酸を加えて中和し、 機箱後機舶残渣に水(20%)を加え、酢酸エチ

7 , 1 6 , 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インタ - m - フェエレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル

m·p. 152.1-153.0℃(再始晶溶媒: THF/n -へ キサン、2/1)

IR(XBr法): 3300,2930,1755,1605,
1495,1475,1455,1435,
1370,1330,1275,1240,
1215,1175,1160,1090,
1065,1030,1005,970,
950,855,820,800,735cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs,CDCL<sub>3</sub>, 8): 2.0 - 2.1 (1H,m), 2.1 - 2.3 (2H,m), 2.3 6 (3H,s), 2.5 3 (1H,q,J=7.6Hz), 2.6 - 2.7 (1H,m), 3.5 1 (1H,t,J=7.6Hz), 3.7 8 (3H,s), 3.9 - 4.1 (1H,m), 4.7 1 (2H,s), 5.1 - 5.3 (2H,m), 5.7 6 (1H,dd,J=7.6,15.4Hz),

# 特開昭62-265279 (249)

5.8 3 (1 H, dd, J=5.6, 15.4 Hz), 6.6-6.8 (3 H, m), 7.19 (2 H, d, J=7.6 Hz). 7.27 (2 H, d, J=7.6 Hz)

MASS(BI法、m/+):410(M+)

#### 冗架分析值

計算値(C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>として) 実例値
C (労 70.23 70.12
H (労 6.39 6.42
15-(p-メチルフエニル)-15-エピー
2,5,6,7,16,17,18,19,20
-ノナノルー4-オキサー4,8マインダーmー
フエニレンPGI<sub>2</sub>メチルエステル
n-p、108.3-109.0で(再結晶溶媒、酢酸エチル/
ローペキサン=2/1)

IR(KBr法): 3330,2950,2870,1755. 1600,1480,1450,1430, 1375,1320,1285,1255.

### 実施例86

15-(p-メチルフエニル)-2.5.6.
7.16.17.18.19.20-ノナノル4-オキサ-4.8-インタ-m-フエニレン
PGI, (270)

1225.1190.1175.1160. 1100.1020.990.975.940. 915.890.855.825.790.

NMR(400MHs, CDCL<sub>8</sub>, 8): 1.7 - 1.9 (1 H, m),

1.9 - 2.1 (1 H, m), 2.0 - 2.2 (1 H,

m), 2.3 6 (3 H, e), 2.5 - 2.7 (2 H,

m), 3.5 5 (1 H, t, J=8.3 Hs),

3.7 8 (3 H, e), 3.9 - 4.1 (1 H, m),

4.7 2 (2 H, e), 5.1 - 5.3 (2 H, m),

5.7 8 (1 H, d d, J=5.4, 1 5.7 Hs),

5.8 5 (1 H, d d, J=7.6, 1 5.7 Hs),

6.7 - 6.9 (3 H, m), 7.1 9 (2 H, d,

J=8.3 Hs), 7.2 7 (2 H, d, J=8.3 Hz)

MASS(EI 法、m/·):410(M+)

## 元素分析值

計算値(C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> として) 突側値 C 切 70.23 70.25 H 切 6.39 6.35

た。この反応将級を機縮して酢酸エチル(50ml)と水(20ml)を加え、水冷下で撹拌しながら1 環定塩酸(2.88ml)をゆつくり加えて中和した。 酢酸エチル層を水(20ml×1回)及び飽和食塩 水(20ml×1回)で洗い、無水破酸ナトリウム で乾燥浸透縮した。機縮残液を酢酸エチル(2.5 ml)とn・ヘキサン(1.5ml)で再結晶すると白 色結晶の15-(p・メテルフエニル)-2.5, 6,7,16,17,18,19,20-ノナノ ルー4-オキサー4,8-インターm・フエニレ ンPGI2が得られた(収量102m、0.26mmol、 収率71.55)。この構造は以下のデータにより 確認した。

m.p. 109.3-112.6℃(再結晶再模:即酸エテル/ェ-ヘキサン,5/3)

IR(KBr法): 3400.2920,1725,1700. 1610.1485.1460.1430. 1370.1280.1240.1190,

特開昭62-265279 (250)

1 105,1080,1070,850, 760,720cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs.DMSO, 8): 1.6-1.8(1H,m), 2.20
(1H,q.J=8.3Hz), 2.3(3H.
e), 2.4-2.6(1H.m), 3.39(1H.
t.J=8.3Hz), 3.7-38(1H.m).
4.62(2H,s), 48-4.9(1H.m),
5.0-5.1(2H.m), 5.2-5.4(1H.
m), 5.62(1H,dd,J=8.3,15.4
Hz), 5.72(1H,dd,J=6.1,
15.4Hz), 6.5-6.7(3H.m),
7.14(2H,d,J=7.8Hz), 7.25

(2H,d,J=7.8Hx)

MASS(FAB法 m/•):396(M+)

#### 元馃分析值

計算値(C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>として) 実例値

6.10

C (%) 6 9. 6 8

6 9.9 2

H (46)

6. 4 5

m.p. 124.3-126.78(再結晶溶鉄、 酢酸エナ ル/p-ヘキサン=1/1 )

IR(KBr 法): 3450,2920.1730.1710. 1615.1590.1485.1455.

## 実施例87

15-(p-メナルフエニル)-15-エピー
2,5,6,7,16,17,18,19,20
-ノナノル-4-オキサ-4,8-インターmフエエレンPGI<sub>2</sub> (271)

15-(p-メナルフエニル)-15-エピー
2.5,6,7,16,17,18,19,20
-ノナノル-4-オキサー4,8-インターmフエニレン PGI<sub>2</sub> メナルエステル(131号、
0.32 mmol )を MeOH(20 W)に附かし、水冷下で後坪したがら0.725 規定水散化ナトリウム

1420.1280.1260.1190. 1120.1060.1020.960. 880.850.810.790.770. 750.730cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHz.DMSO.ð): 1.6-1.8(1H.m).2.12.3(1H.m).2.29(3H.e).2.4
-2.6(1H.m).3.43(1H.t,J=
9.0Hz).3.7-3.8(1H.m).4.62
(2H.e).48-4.9(1H.m).5.0
-5.1(2H.m).5.61(1H.dd.
J=6.1.15.6Hz).5.74(1H.dd.
J=7.6.15.6Hz).6.6-6.8(3H.m).7.13(2H.d.J=8.1Hz).
7.25(2H.d.J=8.1Hz)

MASS(PAB 法 , m/+): 396(M+)

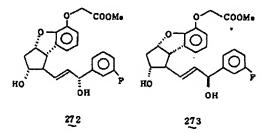
#### 元素分析值

計算値(C<sub>2.5</sub>H<sub>2.4</sub>O<sub>4</sub>として) 実測値 C(4) 6 9.2 8 6 9.2 9 H(4) 6.1 0 6.0 5

# 特開昭62-265279 (251)

#### 與施例88

15-(m-フルオロフエニル)-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレン PGI<sub>2</sub>メチルエステル(272) かよびその15-エピ 体(273)



15-(m-フルオロフエニル)-15-オキソ-2,5.6,7,16,17.18.19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インターm-フエニレンPGI<sub>2</sub> メテルエステル、11-ペンソアート(2.00128,4.00mmo4)をメタノール(50%)に紹かし、三塩化セリウム・7水和

後機縮すると1.98249の油状物が得られた。 この曲状物をカラムクロマト グラフィー ( ンリカ グル;酢田エチル/シクロヘキサン、6:1)に よつて積製すると、始めに低値性の15- ( m -フルオロフエニル) - 15 - エピ - 2.5.6. 7.18.17,18.19,20-ノナノル-4-オキサー4.8-インターカーフエニレン PGI, メチルエステル (7 6 5.5 %、 1.9 1 mmol) が485の収率で得られた。これを節環エテル/ シクロヘキサン(2:1)から再結晶すると無色 針状晶が得られた。続いて高極性の留分から15 - ( m - フルオロフエニル ) - 2 . 5 . 6 . 7 . 18,17,18,19,20-/ナノル-4-オキサー4.8-インターm-フエニレンPGI, メテルエステル(7489甲、 1.89m mol )が 47 男の収率で得られた。これを酢酸エナル/シ クロヘキサン(2:1)から再結晶すると無色針 状晶が得られた。とれらの構造は以下のデータよ

物(1.78848、4.80 mmol)を加えて彩かし、-10 Cで授控している中へ水素化ホウ素ナトリクム(50.4号、1.20 mmol)を加えて、30分間提控した。反応温合物に水(40㎡)を加え、機縮した後、酢酸エチル(40㎡×3)で抽出した。有機磨を合わせて水(100㎡)、塩和食塩水(100㎡)で洗い、無水硫酸ナトリウム(358)で乾燥した後、緩和すると、2.2078;8の曲状物が得られた。

次にこの油状物をペンセン(10㎡×2)で共 赤した後、無水メタノール(15㎡)を加えて超 かし、5.22塊定のナトリウムメトキシド(0.23 が、1.20mmoと)を加え、アルゴン気流下室温 で一夜投拝した。反応混合物に酢酸(0.4㎡)を 加え、漁船した後、残液に水(15㎡)を加えて 酢酸エテル(15㎡×3)で抽出した。有機層を 合わせて水(50㎡)、機和食塩水(50㎡)で 洗い、無水残酸ナトリウム(20g)で乾燥した

#### り確認した。

1 5 - (m-フルオロフエニル) - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 6 , 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ノナノル -4 - オキサ - 4 , 8 - インタ - m - フエニレン PGI, メチルエスチル

m.p. 1 4 3.5 - 1 4 4 C

IR(KBr法): 3250,2980,2950,2910, 2880,1755,1610,1583. 1480,1457,1369,1285. 1242,1204,1183,1154, 1114,1064,1025,1005, 983,964,944,915,885, 865,830,780,755,723, 704,694,680,603cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHz, CDCL<sub>3</sub>, 8): 1.98-2.06(1H, 65広 いま). 2.02-2.08(1H.m), 2.24 -2.29(1H.幅広いま), 2.50-2.57 (1H.m), 2.59-2.68(1H, m),

特開昭62-265279 (252)

3.48-3.53(1H,m), 3.78(3H, s).3.94-4.03(1H,m), 4.71(2 H.s).5.18-5.26(2H,m), 5.73 -5.83(2H,m), 6.68-6.75(3H, m).6.96-7.03(1H,m), 7.10-7.18(2H,m), 7.31-7.37(1H,m)

MASS(EI 法, m/+): 414(M+)

高分解能マススペクトル

計算値 (C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>O<sub>6</sub>P, M<sup>+</sup>) 414.1478 実網値 (M<sup>+</sup>) 414.1489 15-(m-フルオロフエニル)-15-エピー 2,5,6,7,16,17,18,19,20 -ノナノル-4-オ守か-4,8-インターm-フエニレン PGI<sub>2</sub>

m.p. 93-94 T

IR(KBr 法): 3470,2950,2900,2854, 1725,1612,1583,1482, 1453,1431,1370,1290,

突 施 例 8 9

15-(m-フルオロフエニル)-2,5,6,
7,16,17,18,19,20-/ナ/ル4-オキサ-4,8-1ンタ-m-フエニレン
PGI<sub>2</sub> (274)

15-(m-フルオロフエニル)-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オギサ-4,8-インチ-m-フエニレン
PGl<sub>2</sub> メチルエステル(217,2%,0.55mmoL)をメタノール(10ml)に耐かし、1規定水酸化ナトリウム水路板(2.7ml,2.7mmoL)を70元、

1274.1260.1238.1188.
1160,1138.1105.1069.
1025.1003.984,970.
915.885.861.843.799.
763,730.700,630.608cm<sup>-1</sup>
NMR(400MHz,CDCL<sub>3</sub>,3): 1.77-1.80(1H、幅広い。).
2.52-2.67(2H.m),3.51-3.55
(1H.m),3.78(3H.z).3.97-

4.0 3 (1H.m). 4.7 1 (2H.s), 5.20 - 5.28 (2H,m). 5.7 7 - 5.8 6 (2H,m). 6.7 1 - 6.8 0 (3H,m), 6.9 7 - 7.0 3 (1H,m), 7.10 - 7.17

(2H.m), 7.31-7.38(1H.m)

MASS(BI 法. m/+): 414(M+)

高分解能マススペクトル

計算值(C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>O<sub>6</sub>F, M<sup>+</sup>) 414.1478 突測値(M<sup>+</sup>) 414.1475

アルゴン気流下室温で3時間接押した。反応混合物に1規定塩酸(2.7 %)を加え、さらに水(10 %)を加えて酢酸エチル(10 %×3)で抽出した。有機層を合わせて水(30 %)、飽和食塩水(30 %)で洗い、無水硫酸ナトリウム(10 %)で乾燥した緩緩離すると15-(m-フルオロフエニル)-2,5.6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4.8-インターm-フエコレンPGI<sub>2</sub>(208.29,0.55mmoよ)が単一生成物として定量的に待られた。とれを酢酸エチル/n-ヘキサン(1:1)から再結晶すると無色針状晶が得られた。この構造は以下のデータより超認した。

m.p. 130 C (dec.)

IR(KBr 法): 3400(3700~2220),2920.

1730.1620,1591,1482,

1462,1428.1380,1344.

1300,1283,1237,1186.

特開昭62-265279 (253)

1163,1104.1077.1022, 970.960.941.910.886, 860.830.784.765.732. 700.622cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs, CDCL<sub>3</sub>, 0): 1.98-2.06(1H.m),
2.37-2.43(1H, m), 2.58-2.69
(1H.m), 2.0-4.4(3H.幅広い。),
3.42-3.46(1H, m), 3.88-3.93
(1H.m), 4.66(2H, \*), 5.155.25(2H.m), 5.70-5.81(2H,
m), 6.67-6.75(3H, m), 6.936.98(1H.m), 7.12-7.19(2H.

MASS(EI 法, m/e): 364(M\*-2H<sub>2</sub>O) 高分解能マススペクトル

計算值(C<sub>22</sub>H<sub>71</sub>O<sub>4</sub>F, M<sup>+</sup>-2H<sub>2</sub>O) 364.1111 実別値(M<sup>+</sup>-2H<sub>2</sub>O) 364.1115

m),7.29-7.37(1H,m)

3.2 mmol)を加え、アルゴン気流下室温で3時間撹拌した。反応像合物に1規定塩酸(3.2 ml)を加え、さらに水(10 ml)を加えて、酢酸エテル(10 ml×3)で抽出した。有機臓を水(30 ml)、 粒和炭塩水(30 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウム(10 g)で乾燥した後濃糖すると15-(m-フルオロフエニル)-15-エピー2,5・6・7・16・17・18・19・20-ノナノルー4-オキサー4・8-インターm-フエニレンPGI2(240.8 ml・0.63 mmol)が単一生成物として定量的に得られた。これをTHF/n-ヘキサン(1:1)から再結晶すると無色針状晶が得られた。この構造は以下のデータより確認した。

m.p. 155 C (dec.)

IR(KBr注): 3400(3700~2200),2920. 1720,1620,1585,1481. 1463,1443,1430,1379. 突施例90

15-(m-フルオロフエニル)-15-エピ
-2.5.6.7.16.17.18,19,
20-ノナノル-4-オキサ-4.8-4ンター
m-フエニレン PGI, (275)

15-(m-アルオロフエユル)-15-エピ
-2.5.6.7.16,17.18,19.
20-ノナノル-4-オキサ-4.8-インター
m-フエユレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル(250.3

w.0.63 mmol)をメタノール(10 nl) に用
かし、1 規定水酸化ナトリウム水剤板(3.2 nl).

1340.1310.1290.1272.

1241.1220.1200.1163.

1119.1084.1072.1022.

965.953.940.906.883.

871.858.831.786.768.

743.730.701.625.600cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHz, CDC2<sub>5</sub>, る): 1.97~2.07(1H, m).

2.43~2.51(1H, m), 2.57~

2.67(1H, m), 2.0~4.6(3H, 幅

広い。), 3.43~3.48(1H, m).

3.89~3.94(1H, m), 4.65(2H,
。), 5.13~5.22(2H, m), 5.72
~5.88(2H, m), 6.70~6.78(3H,
m), 6.92~6.98(1H, m), 7.12
~7.18(2H, m), 7.28~7.36(1H, m)

MASS(EI 法. m/·): 364(M+ - 2H2O)

高分解能マススペクトル

計算値 (C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>F. M<sup>+</sup>-2H<sub>2</sub>O) 364.1111 実調値 (M<sup>+</sup>-2H<sub>2</sub>O) 364.1085

# 夹加例9 1

15-(m-トリフルオロメチルフエニル)2,5,6,7,16,17,18,19,20
-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-mフエニレンPGI,メチルエステル(278)及びその
15-エピ体(277)

15-(m-トリフルオロメチルフエニル)-15-オキソ-2.5.6.7.16.17.18.

叫×3)で抽出した。有機層をあわせて水(50 nd)、 应和食塩水(50 nd )で洗い、無水硫酸ナ トリクムで乾燥した後過離すると1.00分の油状 物が得られた。との抽状物をカラムクロマトグラ フィー(シリカゲル:酢酸エテル/シクロヘキサ ンコ 6/1 ) で積刻すると、初めに低極性の 15-(m‐トリフルオロメチルフエニル)‐15‐エ 2-2.5.6.7,16.17.18,19, 20-11/1-4-24-4,8-423m - フエニレン PGI。メチルエステル(299.6 辛。 0.5 9 mmol ) が26.3 多の収率で得られ、税い て高値性の15- (m-トリフルオロメテルフェ  $= \nu$ ) - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 6 , 1 7 , 1 8 , 19, 20-ノナノル・4-オヤサ・4.8-インター m - フエニレン PGI, メチルエステル(2627号, 0.57 mmol ) が25.2 多の収率で得られた。と れらの構造は以下のデータにより確認した。

19.20-ノナノル・4-オキサ・4.8-インターm-フェニレンPGI2 メナルエステル、11-ペンプアート(1.27118.2.25 mmol)をメタノール(50 M)に形かし、三塩化セリウム・7水和物(837 W.2.25 mmol)を加えて形かし、水伶下撹拌している中に水素化ホウ素ナトリウム(33.8 W.0.89 mmol)を加えて10分間撹拌した。反応混合物に水(10 M)を加えて酢酸エナル(30 M×3)で抽出した。有機層をあわせて水(50 M)、飽和食塩水(50 M)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、腰超すると1.27 gの油状物が得られた。

次にこの油状物を無水メタノール(40 ml)に 群かし、5.22規定のナトリウムメトキシド(47 メ2,0.23 mmol)を加え、アルゴン下室風で一 晩授拌した。反応混合物に酢酸(0.1 ml)を加え、 醤却した後水(30 ml)を加え、酢酸エチル(30

1 5 - (m - トリフルオロメチルフエニル) - 2. 5 . 6 . 7 . 1 6 . 1 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 - ノ ナノル - 4 - オキサ - 4 . 8 - インタ - m - フェ ニレン PGI<sub>2</sub> ノテルエステル

m·p· 84.5~86.0℃ (アセトン/n - ヘキサン = 1/1より再結晶)

IR (RBr法): 3545.3380.2960.2900.

2850.1760.1740.1615.

1585.1485.1455.1435.

1385.1330.1300.1235.

1190.1155.1110.1065.

1020.978.958.940.900.

882.852.825.800.760.

720.698.600cm<sup>-1</sup>

NMR(400 MHz.CDCL<sub>3</sub>, る): 1.91-1.98(1H. 報 広いま).204-2.13(1H.m). 2.28-2.34(1H. 幅広いま).2.51 -2.58(1H.m).2.62-2.71(1H.

特開昭62-265279 (255)

1458.1435.1370.1332.

m), 3.47 - 3.52(1H, m), 3.78
(3H, s), 3.96 - 4.05(1H, m),
4.71(2H, s), 3.16 - 5.26(1H,
m), 5.29 - 5.37(1H, m), 5.76 5.88(2H, m), 6.67 - 6.76(3H,

m),7.47-7.68(4H,m)

MA98(EI法 m/e): 464(M+)

届分解能マススペクトル:

- 2/3より再紹品)

計算値(C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>F<sub>5</sub>, M<sup>+</sup>) 464.1446 実例値(M<sup>+</sup>) 464.1466 15~(m-トリアルオロメチルフエニル)-15 -エピー2、5、6、7、16、17、18、19、 20-ノナノルー4-オキサー4、8-インター m-フエニレンPGI<sub>2</sub> メチルエステル m.p. 133.0~134.5℃(アセトン/n-ヘキサン

1R(KBr法): 3320.2975.2920.2870. 1755.1615.1590.1485. 1305.1285.1255,1222,
1190.1165.1118,1065.
1020.980.960.935.885,
850,808.780,760,745,
708.685.655cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHz, CDC L<sub>3</sub>, 8): 1.56(1H, a), 1.68
-1.77(1H, 低広い a), 2.042.18(2H, m), 2.52-2.69(2H,
m), 3.51-3.57(1H, m), 3.78
(3H, a), 3.96-4.05(1H, m),
4.72(2H, a), 5.20-5.27(1H,
m), 5.31-5.36(1H, m), 5.775.92(2H, m), 6.69-6.78(3H,
m), 7.47-7.71(4H, m)

MASS(EI法, m/o): 464(M<sup>+</sup>) 高分解能マススペクトル:

> 計算値 (C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>F<sub>5</sub>, M<sup>+</sup>) 464.1446 実測値 (M<sup>+</sup>) 464.1462

### 実施例92

15-(m-トリフルオロメチルフエニル)2,5,6,7,16,17,18,19,20
- ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-mフエニレン PGI2 (278)

15-(m-トリフルオロメチルフエニル)2,5,6,7,16,17,18,19,20
-ノナノル-4-オやサ-4,8-インタ-mフエニレンPGI<sub>2</sub>メテルニステル(165.4%,
0.36 mmol) をメタノール(20 ml) に倍かし、
1 規定の水酸化ナトリウム水裕酸(1.1 ml, 1.1

mmo4)を加え、アルゴン下1晩徒拌した。反応混合物に1規定塩酸(1.1 ml)を加え、さらに水(30 ml)を加えて能酸エテル(30 ml×3)で油出した。有機層をあわせて水(60 ml)、飽和食塩水(60 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後酶超すると15~(m~トリフルオロメテルフエニル)-2.5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサー4,8-インターm~フエニレンPGI2(139.5 ml)の、31 mmo4)が単一生成物として定量的に得られた。この構造は以下のデータにより確認した。m.p. 156.0~158.0 で(アセトン/ューヘキサンニ1/1より再度品)

IR(KBr注): 3440.2925.1725.1615.
1588.1485.1462.1432.
1380.1350.1328.1290.
1240.1178.1110.1065.
1020.980.940.898.855.

特開昭 62-265279 (256)

MASS(EI法、m/•): 450(M<sup>+</sup>) 高分解能マススペクトル:

(4H,m)

計算值(C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>P<sub>3</sub>, M<sup>+</sup>) 450.1290 契測値(M<sup>+</sup>) 450.1280

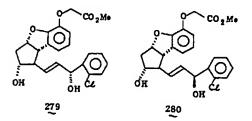
6.62-6.74(2H.m).7.45-7.73

(以下余白)

和物(0.90g, 2.42 mmol)を加えて脅かし、 - 1 4 ℃で撹拌している中に水梨化ホウ果ナトリ ウム ( 5 2.5 m), 1.3 9 mmol )を加えて、1 時 間提押した。反応混合物に水(104%)を加えて **桜峡を留去した後、酢酸エテル(50g)を加え、** 得られた沈殿をハイフロスーパーセルでろ通した。 沈殿をさらに節頭エチル(50 d/×3)で洗浄し、 ついで酢酸エテル酒を合わせて飽和皮塩水(50 14 ) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃緑 すると抽状物が得られた。ペンセン共沸(20㎡ ×3)、放圧により乾燥した後、無水メタノール ( 50g) 化쯈かし、ナトリウム-メトヰシド ( 5.2 2 規定、 0.0 5 ml. 0.2 6 1 m mol ) を70 え、アルゴン下盆温で一晩攪拌した。反応混合物 に酢酸(0.1 ml)、ジアソメタンのエーテル俗版 (10㎡)を加え、機稲した。これに水(30㎡) を加え、酢酸エチル(30㎡×4)で抽出した。 ついで酢酸エテル耐を飽和食塩水(50g)で洗

#### 実施例93

15-(0-クロロフエニル)-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレン POI<sub>2</sub> メチルエステル(279)かよびその15-エ 学体(280)



15-(o-クロロフエニル)-15-オキソ
-2,5,6,7,16,17,18,19,
20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インター
m-フエニレンPGI<sub>2</sub> メテルエステル,11-ペ
ンソアート(1,298,2.42 mmol)をメタノ
ール(5.0 ml) に形かし、三塩化セリウム・7水

15-(0-クロロフエニル)-2.5.6.7.16. 17.18.19.20-ノナノル-4-オキサ-4.8-インタ-m-フエニレンPGI, メテルエステル

# 特開昭 62-265279 (257)

m.p. 120℃ (酢酸エテルとシクロヘキサンか ら再稿品、無色針状結晶)

IR(KBr法): 3380.1735.1618.1588, 1482.1460.1435.1278, 1260.1235.1192.1313, 1010.978.943.860.760.

730 cm - 1

NMR(400MHz.CDC 25.8): 2.01-2.09(1 H.m),
2.28-2.33(1 H. 確広いま).2.44
-2.52(1 H. m), 2.58-2.58(2 H.
m).3.45-3.51(1 H. m), 3.77
(3 H. \*), 3.92-4.00(1 H. m),
4.70(2 H. \*), 5.15-5.22(1 H.
m), 5.61-5.67(1 H. m), 5.675.74(1 H. m), 5.63(1 H. dd, J
≈6.35, 2.45 Hz), 5.71(1 H, dd,
J=15.14, 6.35 Hz), 5.83(1 H,

6.7 4 (3 H, m), 7.2 1 - 7.4 0 (3 H, m), 7.5 6 - 7.6 0 (1 H, m)

MASS(EI法、m/e): 430(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

ニレンPGI2 メテルエステル

計算値(C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>CL·M<sup>+</sup>) 430.1183 実機値(M<sup>+</sup>) 430.1164 15-(o-クロロフエニル)-15-エピ-2. 5,6,7,16,17,18,19,20-ノ ナノル-4-オキサ-4,8-インターm-フエ

m.p. 113~114℃(酢酸エチルとシクロヘキサンから再結晶、無色針状結晶)

IR(KBr在): 3785,1755,1613,1590,
1480,1458,1435,1369,
1285,1238,1189,1178,
1118,1075,1048,1018,
980,964,940,892,852,
757,727,705cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHz.CDC43,8):1.85-1.94(1H,幅広

dd. J=15.14,8.79Hs),6.65-

(1 H.m), 2.03-2.11(1H.m), 2.28-2.33(1H.価値い。), 2.49-2.56(1H.m), 2.57 - 2.66(1H.m), 3.50(1H, t. J=8.30Hx), 3.78(3H. s), 3.92-3.99(1H.m), 4.71(2H.s), 5.18-5.24 (1H.m), 5.63-5.68(1H. m), 5.72-5.85(1H.m), 6.69-6.80(3H.m), 7.22 - 7.38(3H,m), 7.56-7.61

MASS(EI 法、m/·): 430(M+)

高分解胞マススペクトル

計算値(C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>CL. M<sup>+</sup>) 430.1183 契測値(M<sup>+</sup>) 430.1167

(1H.m)

#### 突施例94

15-(0-クロロフエコル)-2,5,6,
7,16・17・18・19・20-/ナノル4-オキサー4・8・インターm-フエニレン
PGI<sub>2</sub> (281)

15-(o-クロロフエニル)-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インターm-フエニレンPGI2メナルエステル(121.4申,0.282mmol)をメタノール(20礼)に俗かし、水ぼ化ナトリウム水俗板(1規定,0.85礼,0.846mmol)を加え、アルゴン下室画で一晩撹拌した。

特開昭62-265279 (258)

区応混合物に塩酸(1規定、 0.85 ml)を加え、
メタノールを留去し、水(1 0 ml)を加えて酢酸
エテル(30 ml×4)で抽出した。ついで酢酸エ
テル債を飽和食塩水(50 ml)で洗い、無水健酸
ナトリウムで乾燥後、腰和すると15 - (。 - クロコフエニル) - 2 , 5 , 6 , 7 , 16 , 17 ,
18 , 19 , 20 - ノナノル・4 - ボキサ・4,8
- インタ・m・フェニレン PGI 2が単一生成物とし
て1 1 7.7 叩得られた(収率100 fl)。この構
造は以下のデータにより確認した。

m.p. 1 4 7~1 4 9 C (アセトンとョーヘキサンから再結晶、無色針状組晶)

IR(KBr在): 3430.2980.1736.1626.
1598.1490.1470.1438.
1381.1348.1280.1238.
1183.1101.1063.1048.
1016.960.945.860.765.
750.732.710.636cm<sup>-1</sup>

## 夹施例 9 5

15-(0-クロロフエニル)-15-エピー
2.5.6.7.16.17.18.19.20
-ノナノル-4-オキサ-4.8-4ンターmフエニレン PGI<sub>2</sub> (282)

282

15-(0-クロロフエニル)-15-エピー
2,5,6,7,16,17,18,19,20
-ノナノル-4-オキヤ-4,8-インターmフエニレンPGI<sub>2</sub> メテルエステル(278.8 %,
0.647 mmol)をメタノール(30 ml)に倍かし、水酸化ナトリウム水格液(1 規定、1.94 ml。

O NMR(400MHz, CDC L<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub> SCD<sub>8</sub>, 8): 1.9 4 - 2.0 5
(1 H, m), 2.3 0 - 2.4 0 (1 H, m),
2.5 7 - 2.7 0 (2 H, m), 3.2 5 - 4.3 5
(4 H, 幅広いm), 4.6 4 (2 H, \*),
5.1 1 - 5.2 0 (1 H, m), 5.5 3 - 5.6 5
(2 H, m), 5.7 8 - 5.8 8 (1 H, m),
6.5 1 - 6.7 3 (3 H, m), 7.1 8 - 7.2 5
(1 H, m), 7.2 7 - 7.4 0 (2 H, m),
7.6 2 - 7.7 0 (1 H, m)

MASS(E1法・m/•): 416(M\*) 高分解能マススペクトル

> 計算值(C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>O<sub>6</sub>CL, M<sup>+</sup>) 416.1026 実測値(M<sup>+</sup>) 416.1047

#### <del>贝拉贝 5</del>

15 (a 2007XCA) 15 X 2 2 5 5 6 7 10 11

1.94 mmol)を加え、アルゴン下室風で一晩機伴した。反応混合物に塩酸(1 規定 , 1.94 ml)を加え、メタノールを留去した後、水(20 ml)を加えて、酢酸エテル(30 ml×4)で抽出した。ついで酢酸エテル層を飽和食塩水(50 ml)で洗い、無水锅吸ナトリウムで乾燥後、濃麺すると15-(0-クロロフエニル)-15-エピ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インターm-フエニレンPGI2 が単一生成物として243.3 m得られた(収率90.25)。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 137.5~139.5℃ (アセトンとェーヘキサンから再府品、無色針状胎晶)

IR(KBr法): 3355.3060.2955.2925.
1738.1705.1617.1590.
1567.1483.1461.1435.
1420.1365.1317.1281.

特開昭 62-265279 (259)

1 261, 1 190, 1 1 66, 1 1 20, 1 0 63, 1 0 53, 1 0 2 1, 9 67, 9 5 4, 9 3 4, 8 8 4, 8 5 4, 8 0 3, 7 8 7, 7 7 2, 7 5 9, 7 4 2, 7 2 7, 7 0 1, 6 2 9, 6 0 2 cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs.CDCL<sub>5</sub> + CD<sub>5</sub>SCD<sub>5</sub>, 3): 1.98 - 2.08
(1H,m), 2.43 - 2.52(1H.m),
2.56 - 2.65(1H,m), 2.98 - 3.78
(2H. M 広いs), 3.43(1H,t,

J=8.79Hs), 3.85 - 3.93(1H,

m), 4.62 - 4.72(2H,m), 5.13 5.20(1H,m), 5.59 - 5.69(2H,

m), 5.85(1H,dd,J=15.14,
5.86Hs), 6.68 - 6.77(3H,m),
7.20 - 7.38(3H,m), 7.58 - 7.64
(1H,m)

MASS(EI法.m/e); 416(M+)

フエニレンPGI、メチルエステル、11・ペンソ アート ( 1.878, 3.5 m mol) をメタノール (80㎡) に潜かし、撹拌しながら、三塩化セリ ウム・7水和物(1.588,4.24 mmol)を加 えて俗かした。この母合格故を-10℃に冷却し、 水器化ホウ素ナトリウム (52%, 1.4 mmel) をゆつくり加え、そのまま20分間提伸した。こ の反応退合物をOCにもどし、超和炭酸水素ナト リウム水葱葱(15g)を加え、戸過後、炉葱を 鉄稲した。機郷幾族に水(20%)を加え、酢酸 エテル(50 M×2回)で抽出し、酢酸エテル層 を水(20ml×1回)及び飽和食塩水(20ml× 1回)で洗い、無水碗餃ナトリウムで乾燥後、醤 縮すると曲状物(1.818)が得られた。次にこ の油状物をアルゴン雰囲気下で無水メタノール (504) 化密かし、ナトリウムメトキシド(5.22 N, 0.2 al, 1.0 4 mmol)を加え、宝昼で14 時間撹拌した。との反応混合物を能破で中和し、

高分解能マススペクトル

計算値(C<sub>22</sub>H<sub>2</sub>,O<sub>4</sub>CL,H<sup>+</sup>) 416.1027 実測値(M<sup>+</sup>) 416.1050

#### 夹脆例96

15-(m-クロロフエニル)-2,5,6,7,18,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレン POI<sub>2</sub> メチルエステル(283)とその15-エピ体 (284)

15-(m-クロロフエニル)-15-オキソ -2,5,6,7,16,17,18,19,20 -/ナノル-4-オキサ-4,8-インターm-

勝頼径、強強に水(20以)を加え、酢酸エチル (50 M×2回)で抽出し、酢酸エチル樹を水 (20 ab×1回)及び飽和食塩水(20 ab×1回) で洗い、無水流線ナトリウムで乾燥後遊解した。 海蝨残疾をメルク社ローパーカラム(シリカゲル; 昨歳エチル/シクロヘキサン、2/1)で分離精 製すると、低極性の智分の15~(m - クロロフ エニル)-15-エピ-2,5,6,7,16, 17,18,19,20-/ナ/ル-4-オヤサ - 4 . 8 - インターm - フエニレン PGI。メチル エステル(収置 5 4 5 号 , 1.2 7 mmol,収率 37.4 4 ) 及び高磁性の留分の15-(m-クロロフエ  $= \mathcal{N}$ ) - 2 . 5 , 6 , 7 , 17 . 18 . 19 . 20 - ノナノル- 4 - オキサ- 4 , 8 - インターm -フェニレン PQI。メナルエステル(収重566号, 1.3 1 mmo L. 収率 38.9 も) が得られた。 これら の構造は以下のデータにより確認した。

## 特開昭62-265279 (260)

5.45

1 5 - ( m - クロロフエニル ) - 2 . 5 . 6 . 7.
1 6 . 1 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 - ノナノル - 4 オキサ - 4 . 8 - インタ - m - フエニレン PGI<sub>2</sub>
ノチルエステル

m.p. 1348~135.5℃ (再启品溶膜、酢酸エチ ル/n - ヘキサン,2/1)

IR(KBr 法): 3250.2970.2930.1755.

J610.1595.1570.1480.

1460.1425.1370.1290.

1235.1210.1190.1155.

1120.1105.1070.1030.

1005.985.970.960.950.

880.860.830.780.760.

725.710.690.675cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHz, CDCL<sub>3</sub>, 8): 2.0 - 2.1 (1H.m), 2.48 (1H,q,J=8.1Hz), 2.5 - 2.9 (3H.m), 3.47 (1H.t,J=8.1Hz), 3.77 (3H.s), 3.8 - 4.0 (1H.m),

1410.1370.1345.1305,
1290.1255.1240.1220.
1190.1165.1115.1090.
1045.1010.980.960.935.
920.885.870.850.805,
790.775.755.720.680cm<sup>-1</sup>

- 2.4 (1fl.m). 2.5 - 2.7 (2fl.m),
3.51 (1fl.t.J=8.3fl.). 3.7 8

(3fl.s). 3.97 (1fl.q.J=7.3

Hs). 4.71 (2fl.s). 5.1 - 5.3 (2fl.m). 5.7 - 5.9 (2fl.m). 6.6 - 6.9 (3fl.m). 7.2 - 7.4 (3fl.m). 7.3 9 (1fl.s)

MASS(EI法、m/e): 430(M+)

元数分析值

計算値(C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>O<sub>6</sub>C2,として) 実別値 C(数) 6 4.1 1 6 4.0 9 H(数) 5.3 8 5.5 3 4.7 (2H, i), 5.1 - 5.3 (2H.m), 5.7 - 5.9 (2H.m), 6.6 - 6.8 (3H. m), 7.2 - 7.4 (3H.m), 7.39 (1H.

MASS(EI 法, m/e): 430(M\*)

元某分析值

計算値(C23H21O4 C21 として) 実測値

C(5) 6 4.1 1 6 4.0 8

H(46) 5.3.8

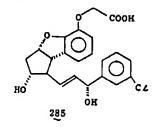
15-(m-クロロフエニル)-15-エピ-2. 5,6,7,16,17,18,19,20-ノ ナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエ ニレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル

m.p. 128.2~129.6℃ (再結晶形媒:酢酸エチル/ローヘキサン、2/1)

IR(KBr 法): 3270,2970.2920.2860, 1750,1665,1600.1590, 1565.1485.1460.1430,

# 突旋例97

15-(m-クロロフエニル)-2,5,6,
7,16,17,18,19,20-ノナノル4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレン
PGI<sub>2</sub> (285)



15-(m-クロロフエニル)-2.5.6.
7.16.17.18.19.20-ノナノル-4-オキサー4.8-インターm-フエニレンPOI,メナルエステル(3029.0.7 mmol)をメタノール(100 N) に紹かし、氷冷下で投件しながら、0.725 規定水銀化ナトリウム(7.74 nl, 5.6 mmol)を加え、室風で2時間提件した。

特開昭 62-265279 (261)

反応帶液を最前し、水(20 ml)を加え、1 規定 塩酸で中和し、酢酸エチル(50 ml×2回)で抽 出し、酢酸エチル脂を水(20 ml×1回)及び熱 和炭塩水(20 ml×1回)で洗い、無水碗酸ナト リワムで乾燥醤醸した。海解残液をメタノール (2 ml)、酢酸エチル(1 ml)及びn-ヘキサン (1 ml)で再糖品すると、白色結晶の15-(m - クロロフエニル)-2,5,6,7,16,17, 18,19,20-ノナノル-4-オキサ・4,8 - インターm-フエニレンPGI2 が得られた(収 量280 町、0,67 mmed、収率96,25)。この 構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 137.4~139.1℃(再結晶形態:メチノール/ 酢酸エテル/n - ヘキサン、2/1/1)

IR(KBr法): 3420.2930.1725,1615.

1590.1485,1465.1430.

1380,1350,1320,1290.

1260,1220,1105,1080.

1020.985.970.880.860. 820.780.765.720.705. 670cm<sup>-1</sup>

NMR (400MHz.DMSO, 8): 1.6-1.8 (1H,m), 2.2

(1H,q,J=8.6Hz), 2.4-2.6 (1H,m), 3.41 (1H,t,J=8.6Hz).

3.7-3.9 (1H,m), 4.62 (2H,z).

5.06 (1H,q,J=8.6Hz), 5.10

(1H,d,J=6.6Hz), 4.8-5.0 (1H,m), 5.60 (1H,dd,J=6.6,15.1)

Hz), 5.80 (1H,dd,J=8.6,15.1)

Hz), 5.5-5.7 (1H,m), 6.5-6.8

(3H,m).7.2-7.5(3H.m).7.41

MASS(FAB法,m/e) 416(M<sup>+</sup>)

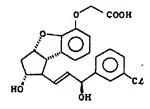
(1H.m)

#### 元素分析值

計算値(C<sub>22</sub>H<sub>2</sub>,O<sub>4</sub>C2,として) 突測値 C(%) 6 3.3 8 6 3.1 9 H(%) 5.0 8 5.0 9

# 

15-(m-クロロフエニル)-15-エピー
2.5,6.7,16,17,18,19,20
-ノナノル-4-オキサー4.8-インターm-フエニレンPGI2 (286)



286

15-(m-クロロフエニル)-15-エピー
2,5,6,7,16,17,18,19,20
-ノナノル-4-オキサー4,8-インターmフエニレンPGI<sub>2</sub> メテルエステル(301 m/,
0.699 mmol)をメタノール(100 ml) に脅かし、氷冷下で撹拌しながら、0.725 規定水蛭

化ナトリクム水溶液(7.72 ml.5.59 mmoL)を加え、 単温で2時間批拌した。 反応溶液を優縮後、水(20 ml)を加え、 1 規足塩酸で中和し、酢酸エテル(50 ml×2回)で抽出し、酢酸エテル届を水(20 ml×1回)及び飽和食塩水(20 ml×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後齢縮した。 歯粒残液をメタノール(2 ml)、酢酸エテル(1 ml)及びn - ヘキサン(1 ml)で再結晶すると、白色結晶の15-(m-クロロフェニル)-15-エピ-2,5-6,7,16,17。18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インターm-フエニレンPGI2 が待られた(収置23.9 ml、0.57 mmoL、収率825)。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 163.8~165.2℃( 再結晶磁鉄、メタノール/ 酢酸エナル/ n - ヘキサン , 2/1/1 )

IR(KBr 法): 3430,2930,2870,1720, 1625,1590,1490,1465,

特開昭 G2-265279 (262)

1450.1380.1350.1310.

1290.1280.1270.1250.

1200.1105.1075.1060.

1010.990.950.880.850.810.

790.760.720.700.680cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHz.DMSO.0): 1.6 - 1.8 (1 H.m). 2.1 - 2.3 (1 H.m). 2.4 - 2.6 (1 H.m). 3.4 3 (1 H.t. J=9.0 Hz). 3.7 - 3.9 (1 H.m). 4.5 3 (2 H.z). 4.8 - 4.9 (1 H.m). 5.0 - 5.2 (3 H.m). 5.6 0 (1 H.dd. J=6.3.15.1 Hz). 5.8 0 (1 H.dd. J=8.3.15.1 Hz). 6.6 - 6.8 (3 H.m). 7.2 - 7.5 (3 H.m). 7.4 1 (1 H.z)

MASS (FAB法, m/e): 415 (M<sup>+</sup>-1) 元某分析値

計算値(C22H2,O4C4,として) 突測値

C (56) 6 3.3 8

6 3. 2 2

H (%)

5. 0 8 5. 1 3

セリウム・7水和物(1.34g.350 mmol)を 加えて-3℃に冷却し、水素化ホク系ナトリウム (5 6.7 mg、 1.50 mmol) を加えた。 - 3 でで 1 0 分間提拌した後飽和炭酸水素ナトリウム水剤 液(20m)を加え、雌福した。残渣に酢酸エチ ル( b O ak)を加えて戸渦し、沈殷物を酢酸エチ ル(20ML×2)で洗い、沪放を合わせて水(30 配)、飽和食塩水(30配)で洗つた。無水硫酸 マグネシウムで乾燥後過縮した。次に得られた油 状物をアルゴン雰囲気下で無水メメノール(40 all) 化浴かし、この溶液にナトリウムメトキシド のメタノール酢液(5.22規定、0.14nl、 0.75 mmol)を加え、氫固で20時間提拌した。 この反応叛を酢酸で中和し、凝縮後水(40㎏) を加え、酢酸エナル(80%。20%×2)で抽 出した。有機層を合わせて飽和食塩水(40m) で洗い無水鼠的マグネシウムで乾燥し、設施した。 得られた典酢をメルク社ローバーカラム(シリカ

## 実施例99

1 5 - ( p - タロロフエエル) - 2 、5 、 8 、
7 、1 8 、1 7 、1 8 、1 9 、2 0 - ノナノル
- 4 - オキサー 4 、8 - インターm - フエエレ
ンPG I 2 メナルエスナル ( 28 7 ) およびその
1 5 - エピ体 ( 28 8 )

1 5 - ( p - クロロフエニル) - 1 5 - オキソ
- 2 , 5 , 6 , 7 , 1 6 , 1 7 , 1 8 , 1 9 ,
2 0 - ノナノルー 4 - オキサー 4 , 8 - インター
m - フエニレン PG I 2 メテルエステル、1 1 ペンプアート ( 1 5 0 g , 3 0 0 mmol ) をメタ
ノール ( 1 2 0 x ) に答かし、この容敵に三塩化

グル: 酢酸エチルノシクロへキサン=2:1)で
分離精製すると、低価性の留分として日色結晶の
1 5-(p-クロロフエニル)-15-エピー2.
5.6.7.16.17.18.19.20-ノ
ナノルー4-オキサー4.5-1ンターホーフエ
ニレンPGI2メチルエステル(549時、1.27mmol、収率423%)および高価性の留分とし
て白色結晶の15-(p-クロロフエニル)-2.
5.6.7.16.17.18.19.20-ノ
ナノルー4-オキサー4.5-1ンターホーフエ
ニレンPGI2メチルエステル(500時、1.16mmol、収率38.7%)が得られた。これらの構
油は以下のデータにより確認した。

1 5 ~ ( p ~ クロロフエニル ) ~ 2 . 5 . 6 .
7 . 1 6 . 1 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 ~ / ナノル
~ 4 ~ オキサー 4 . 8 ~ 4 ンターm ~ フエニレ
ンPGI 2 メナルエステル

m.p. 101~102℃(エタノール/酢酸エ

#### 特開昭62-265279 (263) ナルから再結ねり J-6.4, 7.3, 140 Hz), IR ( KBr 法): 3300,2930,1780. 3.48 (1H, t, J = 8.5 1600,1480,1450, Hz), 3.78 (3H, s), 1410,1370,1330, 19~40(1H,m). 1280,1250,1210. 4.71 (2H, 8), 5.15 1180,1160,1100. ~ 5.25(2H,m), 5.7 3070,1030,1010, ~ 5.8 (2 H , m), 6.85 970,950,890,850. ~ 6.8 (3 H, m), 7.3 830,800,780,740, ~ 7.4 (4 H . m) 720,700,600,550, MASS(EI法、m/e):430(M<sup>+</sup>) 490,480cm-1 元果分析 NMR ( 4 0 0 MH : . CDC1 : . 3 ) : 2 0 5 計算値(C<sub>23</sub>B<sub>23</sub>O<sub>6</sub>C1として) (1H, ddd, J-49, C: 6 4.1 1 C: 6 3.9 7 83,140Hz), 216 H: 5.3 8 H: 5.4 1 15-(p~クロロフエニル)~18~エピー ( 1 H , d , J - 5.4 Hz ) , 237 (1H,d,J-34 2,5,6,7,16,17,16,19, Hz), 245~255(IH, 20-ノナノルー4-オキサー4.8-1ンタ m), 263(1H.ddd. -m-フエニレンPGI2メテルエステル m.p. 150~151℃(酢酸エチルノへキサ 13.2 Hz), 3.50(1 H. ンから再待品) t . J = 7. 7 Hz ) . 3. 7 8 IR(KBr法): 3490,2960,2900, (3H.s), 39~40 J700,1830,1890. (1H.m), 471(2H. 1490.1470.1435. a), 5.1 ~ 5.2 5 (2 H. 1400.1380.1330. m), 5.7 8 (1 H. dd. 1300,1280,1270, $J = 7.7 \cdot 15.4 Hz$ ), 1200.1170.1110. 5.80(1H.dd.J-1090.1070.1010. 5.4.15.4 Hz ), 6.7 ~ 6.8 (3 H . m ) . 7.3 ~ 980.350.870.800. 820.800.790.770. 7.4 (4H.m) 730.610.590.550. MASS(E[法、m/e):430(M<sup>+</sup>) 490 cm - 1 元素分析 NMR (400MHz . CDC13 . 8); 20-21 計 製値(C23H23O4C1として) 奖勋值 (2H.m), 23~24 C : 6 4.1 1 C : 6 4.0 5 (1H.m); 253(1H. H: 5.3 8 H: 5.40 q . J = 7. 7 Hz ) . 2.6 1

( 1 H . d t . J = 6.8 .

突施例100

15-(p-/007x=n)-2.5.6.

# 特開町62-265279 (264)

7 . 1 6 . 1 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 - ノナノル - 4 - オキサー ( . 8 - 4 ンターm - フェニレ ン P G I 2 ( 2 8 9 )

2 8 9

15-(p-クロロフエニル)-2.5.6.

7.16.17.18.19.20-ソナノルー
4-オキサー4.8-4ンターm-フエニレン
PGI2メナルエスナル(200吋.0.464mmol))
をメタノール(20元)に高かし、この存在に1
規定の水関化ナトリウム水溶液(3元.3mmol)・
を加え、電磁で14時間慣拌した。反応複合物を
遊励し、機液に水(20元)を加え、1規足塩酸
(3元)にて中和し、酢酸エナル(80元.20元)

×2)で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、無水便限マグネシウムで乾燥後機離すると194号の粗結晶が得られた。この粗結晶をエメノールノ酢限エテルノへキサンで再結晶すると、日色結晶の15-(p-クロロフエニル)-2、5、6、7、15、17、18、19、20-ノナノルー4-オキサー4、8-1ッ・20-フェニレンPGI2(114号、0.273mmol)が588%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 1 3 3 ~ 1 3 5 °C

IR(KBr法): 3430.2930.1730.
1820.1590.1490.
1470.1430.1380.
1350.1290.1200.
11100.1010.980.
870.850.830.810.

NMR(400MHz.DMSO-d<sub>6</sub>, 8): 1.71
(1 H. ddd.J-s.9.
9.3,13.2 Hz), 2.19
(1 H, q, J-8.6 Hz),
2.4~2.6(1 H.m),
3.40(1 H.t.J-8.6
Hz).3.7~3.8(1 H.m),
4.8~4.9(1 H.m),
5.0~5.1(1 H.m),
5.11(1 H.d.J-8.4
Hz).5.5~5.6(1 H.m)

J = 8.4 , 1 & 1 Hz ),
5.77(1 H , d d , J =

7.6,15.1 Hz), 6.5~

6.7 (3 H.m), 7.40

(4H.s)

MASS(EI法、m/e):380(M-2H<sub>2</sub>0)<sup>7</sup> 元素分析

計算値(C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>O<sub>6</sub>Clとして) 実測値

C: 6 3.3 9

C : 6 3.0 7

H : 5.0 8

H: 5.1 5

#### 突旋例 1 0 1

1 5 - ( p - クロロフエニル ) - 1 5 - エピー
2 , 8 , 6 , 7 , 1 6 , 1 7 , 1 8 , 1 9 ,
2 0 - ノナノルー 4 - オキサー 4 , 8 - 4 ンタ
- m - フエニレン PG I 2 ( 2 9 0 )

(290)

1 5 - ( p - クロロフエニル ) - 1 5 - エピー 2 、5 、6 、7 、1 8 、1 7 、1 8 、1 9 、2 0

# 特開昭 62-265279 (265)

- ノナノルー4ーオキサー4.8ーインター皿ー フエコレンPGI2メチルエステル(255mg、 0.5 8 2 mmol )をメタノール(2 0 %)に密かし、 この路板に1規定の水酸化ナトリウム水路板(3 14.3 mmol)を加え、富厚で4時間提拌した。反応復合 物を作組し、残役に水(20㎡)を加え、1規定爆散、 (3點)にて中和し、酢酸エチル(80點,20%×2) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、無 水碗段マグネシウムで乾燥後級箱丁ると239呀 の租結晶が得られた。この租結晶をエタノールノ 酢酸エナルで再結晶すると白色結晶の 1 5 - ( p - クロロフエニル ) - 1 5 - エピー 2 , 5 . 6 . 7 . 1 8 . 1 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 - / + / ルー 4ーオキサー4、8ーインターmーフエニレン PGI 2 ( 1 1 2 mg. 0.2 6 9 mmol) # 4 5 4 % 0 収率で得られた。この構造は以下のデータにより 確認した。

m.p. 1 4 3 ~ 1 4 4 C

5.0~5.15(2H.m),
5.5~5.6(1H.m),
5.60(1H.dd.J~
6.6.15.4Hz), 5.77
(1H.dd.J~8.0,
15.4Hz), 6.65~6.8
(3H.m), 7.38(4H.

MASS(E1法、m/•):380(M-2H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup> 元双分析

計算値(C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>O<sub>6</sub>C1として) 実測値

C : 6 3.3 9

C : 6 3.1 0

H: 5.0 8

H 1 5.0 7

# 突施例102

1 8 - メナル - 1 6 - フエニル - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ヘブタノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - 4 ンターm - フエニレンPGI2 メナルエステル (291) およびその 1 5 - エビ体

IR(KBr注): 3430.2930.1730.
1620.1600.1490.
1470.1430.1380.
1350.1320.1300.
1280.1260.1200.
1110.1090.1010.
980.950.850.820.
800.790.770.730.

NMR (400 MHz . DMSO-d<sub>6</sub> . b) : 1.71

(1 H . d d d . J - 5.9 .

9.3 . 1 3.2 Hz) , 2 1 9

(1 H . q . J - 8.8 Hz) .

2.45 ~ 2.6 (1 H . m) ,

3.43 (1 H . t . J - 8.8

Hz) , 3.7 ~ 3.8 (1 H .

m) , 4.63 (2 H . 8) ,

4.8 ~ 4.9 (1 H . m) ,

### (292)

16-メチル-15-オキソ-16-フエニル
-2.5.6.7.18.19.20-ヘプタノ
ル-4-オキサー4.8-インターm-フエニレ
ンPGI,メチルエステル、11-ベンゾアート

# 特開昭62-265279 (266)

(2288.422 mmol)をメタノール(120 14.) に脅かし、この脅液に三塩化セリウム・ 7 水 和物 (2058、549 mmol)を加えて-5℃に 冷却し、水器化ホウ果ナトリウム(178四。 4 7 1 mmol)を加えた。 - 5 ℃で 2 0 分間 撹拌し た砂に飽和反駁水業ナトリウム水溶液(20ml) を加え、燐斑した。 改造に酢酸エチル (60%) を加え、严適し、花椒物を酢磨エチル(20㎡× 2)で洗い、戸旗を合わせて水(40㎡)、飽和 食塩水で洗つた。無水硫酸マグネシウムで乾燥後 **斎殿した。得られた油状物をアルゴン雰囲気下で** 無水メタノール(50%)に脅かし、この溶液に ナトリウムメトキシドのメタノール潜放しる22 規定、0.3 2 M 、 1.6 0 mmol) を加え、単語で 18時間攪拌した。この反応被を酢硬で中和し、 母級後水(30%)を加え、酢酸エチル(100 叫、20叫×2)で抽出した。有機層を合わせて **飽和食塩水で洗い、紙水碗炉マグネシウムで乾燥** 

し、過越した。得られた投資をメルク社の一パーカラム(シリカゲル:酢酸エチルノシクロヘキサンー4:1)で分酸精製すると、低極性の留分として白色結晶の18ーメチルー16ーフエニルー15ーエビー2、5、6、7、18、19、20ーペブタノルー4ーオキサー4、8ーインターmーフエニレンPGI2メテルエステル(789時、1.76mmol、収率417%)および高振性の留分として白色結晶の18ーメテルー16ーフエニルー2、5、6、7、18、19、20ーペブタノルー4ーオキサー4、8ーインターmーフエニレンPGI2メテルエステル(883時、1.49mmol、収率353%)が得られた。これらの構造は以下のデータにより阻認した。

. 16-メナル-16-フェニル-2,5,6,
7,18,19,20-ヘブタノル-4-オキサ-4,8-4ンターm-フェニレンPGI2メ

m·P· 1 3 4~1 3 4 5 ℃ (酢健エチルから再 結晶)

IR(KBr佐): 3420,3250,2970,

2940.2880.1770.

1615.1590.1490.

1460,1430.1390,

1 3 6 0 . 1 2 8 0 . 1 2 4 0 .

1 2 1 0 . 1 2 0 0 . 1 1 8 0 . 1 1 2 0 . 1 1 0 0 . 1 0 8 0 .

1080.1030.980.

970.890,880.820.

790.780.730.700.

620.600.570cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHz, CDC11, 8): 1.34(3H.

s), 135(3H.s),

1.8 ~ 1.9 (1 H . m).

1. 9 8 ( 1 H . ddd . J =

5.3, 9.0, 1 3.8 Hz),

2 5 9 ( 1 H , ddd , J - 6.4, 7.3, 1 3.8 Hz ) .

3.37 ( 1 H, t, J - 9.1 Hz ) , 3.78 ( 3 H, s ) ,

3.75 ~ 3.9 ( 1 H, m ) ,

4.14 ( 1 H, d, J - 5.9 Hz ) ,

5.14 ( 1 H, ddd, J - 3.3, 7.3, 9.1 Hz ) ,

5.45 ~ 86 ( 2 H, m ) ,

6.5 ~ 6.65 ( 1 H, m ) ,

23~25(2H,m),

7. 1 5 ~ 7. 2 5 ( 1 H . m ) .

7.3~7.4 (4H.m)

MASS(E[法、m/e):438(M<sup>+</sup>) 元紫分析

計算位(C26H30O6として) 契例依

C: 7 1.2 1 C

C: 7 1.1 6

H: 6.9 0

H: 6.9 2

16-3+1-16-71-10-15-12-

2,5,8,7,18,19,20ーヘプタノ

ルー 4 ーオキサー 4 . 8 ーインターm ーフエニ

レンPGI<sub>2</sub> メテルエチル

m.p. 1 0 7~1 0 8 ℃ ( 酢酸エチルから 再結

A )

IR(KBr法): 3560.3500.8400.

2970.1740.1720,

1620.1590.1490.

1460.1360.1310.

1280,1190,1170,

1110.1070.1020.

980.950.860.

790.760.730.

700.500cm-1

NMR ( 4 0 0 MH 2 . CDC 1 3 . 8 ) : 1.3 8

(3H.s), 1.40(3H.

a), 1.5~1.7(2B,m),

200(1H.ddd.J-

5.3, 8.5, 1 3.7 Hz),

235~245(1H.m),

256(1H, ddd, J-

6.4 . 7.3 . 1 3 7 Hz ) .

141(1H.t.J-87

Ha), 37-38(1H.

m), 178(3H.s),

42~425(1H.m),

471 (2H, s), 5.16

( 1 H . ddd . J = 5.3 .

7.3.8.7 Hz).5.5~5.6

(2H.m), 67~68

(3 H.m), 7.2 ~ 7.2 5

 $(1H, m), 7.3 \sim 7.4$ 

(4H,m)

MASS(EI法、m/e):438(M+)

元素分析

計算値(C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>O<sub>8</sub>として)

突測値

C: 7 1. 2 1

C: 7 1.2 3 H: 6.9 0

H : 6.9 0

16-メテルー16-フエニルー2.5.6.

7 , 18 , 19 , 20 - ヘプタノルー 4 - オキ

y-4, 8-4yg-m-7x=vyPGI<sub>2</sub>

1293)

2 9 3

16-17-16-72-1-2.5.6.

7.18.19.20-ヘプタノルー4-オキサ ー4.8-インターm-フエニレンPGI2メナル エステル ( 2 2 0 PQ。 0.5 0 2 mmol ) をメメノー ル(20㎡)に舒かし、この搭液に1規定の水酸 化ナトリウム水溶液(3x4、3mmol)を加え、 室温で 3 時間提拌した。反応混合物を優越し、技 遊に水(20ml)を加え、1 規定塩酸(3ml)に て中和し、酢酸エチル(30元、15元×2)で 抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、 無水既跟マグネシウムで乾燥後、糟縮すると240 9の粗結晶が得られた。この粗結晶をエタノールノ ヘキサンで再結晶丁ると日色結晶の18-メナル -16-7xax-2.5,6,7,18,19, 20-ヘブタノルー4-オキサー4,8-1ンター mーフエニレンPGI2(170啊、0.401mmol) が19.9%の収率で得られた。この構造は以下のデ ータにより確認した。

m.p. 187~188℃

特開昭 62-265279 (268)

I.R ( KBr 法 ): 3350.2970.2870.

1740.1820.1590.

1490.1430.1350.

1290.1250.1200.

1160.1120.1030.

990.970.950.860.

790.780.730.700

NMR(400MHz.DMSO-d<sub>4</sub>, 0): 1.24
(3H.a), 1.29(3H.
a), 1.65(1H.ddd,
J-5.9, 9.3, 132Hz),
2.06(1H.q.J-8.4
Hz). 24-255(1H.
m), 3.22(1H.t,
J-8.4Hz), 3.6-3.7
(1H.m), 4.05-4.15

m), 47~48(2H,m),
495~6.05(1H,m),
5.26(1H,dd.J6.8.15.1Hz), 5.50
(1H.dd.J-8.4.
15.1Hz), 6.42(1H,
dd.J-3.4.6.2Hz),
6.671(1H.d.J-5.2
Hz), 6.674(1H.d.,
J-3.4Hz), 7.16(1H.d.,
J-3.4Hz), 7.16(1H.t.,
t.J-7.5Hz), 7.29
(2H.t.J-7.5Hz),
7.39(2H.d.J-7.5

MASS(EI法、m/s): 424(M<sup>+</sup>) 高分形能マススペクトル 計算値(C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>M<sup>+</sup>) 424.1886 実即値(M<sup>+</sup>) 424.1915

### 奥陀例104

1 6 - メチルー1 6 - フェニルー1 5 - エビー
2 . 5 . 8 . 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 - ヘブメノ
ルー 4 - オキサー 4 . 8 - 1 ンターm - フェニ
レン PG I 2 ( 2 9 4 )

2 9 4

1 5 - メナルー 1 6 - フェニルー 1 5 - エピー

2 . 5 , 6 . 7 . 1 5 . 1 9 , 2 0 - ヘブタノル

- 4 - オキサー 4 . 5 - インター m - フェニレン

PG I 2 メナルエスナル ( 2 2 0 m)、 0.5 0 2 mmol)

をメタノール ( 2 0 m) に 下かし、この溶液に 1

規定の水酸 化ナトリウム水溶液 ( 3 m6、 3 mmol)

を加え、増殖で 3 時間 推搾した。反応 通合物を 個

網し、残渣に水(20%)を加え、1規定塩酸 3 (3 %) にて中和し、酢酸エチル(30%、15% × 2) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水(20%)で洗い、無水酸酸マグネシウムで乾燥後、緩縮すると229 99の租結晶が得られた。この租結晶をエタノール/酢酸エチルノへキサンで再結晶すると白色結晶の16-メチル-16-フェニル-15-エビ-2、5、6、7、18、19、20-ベブタノル-4-オキサ-4、8-1ンターm-フェニレンPGI2(180 PV、 0.425 mmol)が8 & 1%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 173~174°C

IR(KBr注): 3400,2970,1740, 1620,1590,1490. 1480,1430,1300, 1250,1200,1120.

# 特開昭 62-265279 (269)

d d . J - 8 2 . 1 5.5 Hz ).
6.5 7 [ 1 H . t . J - 4 4

Hz ) . 6.6 9 ( 2 H . d .

J - 4.4 Hz ) . 7.1 5 (

1 H . t . J - 7.2 Hz ) .

7.2 8 ( 2 H . d d . J 
7.3 . 7.8 Hz ) . 7.3 8

(2 H, d, J = 7.8 Hz)

計訂領(C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>, M<sup>+</sup>) 4 2 4.1 8 8 6 契測値(M<sup>+</sup>) 4 2 4.1 8 8 3

(以下介白)

970.950,860.800.

770.730.700cm<sup>-1</sup>

NMR ( 4 0 0 MHz . DMSO-d 6 . 8 ) : 1. 2 3

[3H.s), 1.29f

3 H . s ) , 1. 8 5 ( 1 H .

ddd. J = 5.9.9.3.

1 1 2 Hz ), 2 0 7 ( 1 H.

q , J = 8.2 Hs ) ,  $2.4 \sim$ 

255(1H.m), 330

(1H, t, J-82Hz),

3.6~ 3.7 (1H, m).

4.0~4.1(1H,m),

4.62(2H,8),465~

4.75(1H.m), 4.75~

485(1H.m), 495~

5.05 (1H, m), 5.24

(1 H . d d . J - 5 9 .

1 5 5 Hz ), 5 6 7 ( 1 H .

### **災施例105**

16,16-ジメナル-17-フエニル-2, 5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4 -オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI; メナルエステル (295) かよびその15-エピ体 (296)

16, 16 - ジメテル - 15 - オキソ - 17 -フエニルー 2, 5, 6, 7, 18, 19, 20 - ヘナ タノル・4 - オキサー 4 、8 - インター m - フエ ニレンPGI: メチルエステル、11-アセメート (1.19468, 243 mmol)をメタノール (50 af)に経かし、三塩化セリウム・7水和物(0.80 8,243 m mol) を加えて溶かし、-15℃で提拌 している中化水器化ホウ米ナトリウム(6 d 0 mg, 1.74 m mol) を加えて、1 時間機拌した。反応混 合物に水(10㎡)を加えて溶媒を留去した後、酢 設エテル(50el)を加え、生じた沈敞をハイフロ スーパーセルでろ過し、その沈殿をさらに酢酸エ チル (50x1×3)で洗浄し、ついで酢酸エチル層 を合わせて水(50㎡)および飽和食塩水(50㎡) で洗い、無水硫像ナトリウムで乾燥後濃縮すると 油状物が得られた。ペンセン共沸 (20 m×3)、 波圧により乾燥した後、無水メタノール(40ml) **に格かし、ナトリウムメトキシド (5.22規定、** 

## 特開昭62-265279 (270)

0.0 2 of, 0.1 0 4 m mol)を加え、アルゴン下数温で 一晩搅拌した。反応磁合物に酢酸を加えてヵH7と し、優裕した後水(20㎡)を加え、酢酸エテル (50 af×4)で抽出した。ついで酢酸エチル脳を 水(50㎡)および恕和食塩水(50㎡)で洗い、無 水鼠酸ナトリウムで乾燥後値船すると曲状物が得 られた。とれをカラムクロマトグラフィー(シリ カゲルト印献エチル/シクロヘキサンコ2:1) で分離精製すると、低極性の留分として16,16 リナナル - 1 7 - フエニル - 1 8 - エピ - 2, 5, 6, 7, 18, 19, 20 -ヘプタノル・4ーオキサ - 4 , 8 - インターm - フエニレン PG I: メチルエ ステル (014838, 0328mmol)及び高極性の 留分として16.16-ジメナル-17-フェニル-2. 5, 6, 7, 18, 19, 20 - ヘナタノル・4 - オ キサー4,8~インタ・m~フェニレンPGIzメチ ルエステル (0.17928, 0.396 m mol) が 8-0.8 <del>すの収率で</del>得られた。とれらの構造は以下のデー

> (2H, m), 260-271 (1H, m), 275-283 (1H, m), 342-350 (1H, m), 379 (3H, s), 384 (1H, d, J=7.32Hz), 389-398 (1H,m), 472 (2H, s), 516-524 (1H, m), 552 (1H, dd, J=1513, 830Hz), 573 (1H, dd, J=1563, 7.33Hz), 669-682 (3H, m), 7.15-7.34 (5H, m)

MASS(EI 住、m/e):452(M+)

高分解能マススペクトル

計算値(C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>,M<sup>+</sup>) 4522199 実細位(M<sup>+</sup>) 4522188

1 6 . 1 6 - ジメナル - 1 7 - フエニル - 1 5 -エピ - 2 . 5 . 6 . 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 - ヘプダノル - 4 - オキサ - 4 . 8 - インタ - m - フエニレン PGI: メナルエステル 1R(核減法): 3365, 3030, 2960, 2875, タにより経記した。

16,16-ジメチル・17-フエニル・2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル・4-オ キサ・4,8-インタ・m・フエニレンPGI<sub>1</sub>メ チルエステル

m. p. 9 8~9 9 C (酢燉エテルとn - ヘキサンから丹 柏稿, 無色針状細晶)

IR(KBr 法): 3330,3020,2950,2860,
1750,1608,1682,1478,
1453,1428,1366,1286,
1203,1166,1175,1168,
1112,1081,1068,1035,
988,962,942,887,852,
825,772,753,721,692,

NMR (400MHz, CDC 1z, ð):

0.85 (3H, s), 0.93 (3H, s),

1.50-230 (3H, m), 245-258

1750, 1617, 1592, 1482, 1458, 1437, 1380, 1362, 1288, 1263, 1220, 1191, 1111, 1093, 1068, 1028, 1003, 973, 890, 857, 785, 760, 732, 700, 662cm<sup>-1</sup>

NMR (400MHs, CDC 1s, 8):

0.84(3H, s), 0.93(3H, s),
1.50-1.80(2H, M広いs), 203213(1H, m), 248-269(3H, m),
275-283(1H, m), 3.52(1H, t,
J-8.30Hz), 3.79(3H, s), 3.86
(1H, d, J-5.86Hz), 3.90-4.00
(1H, m), 4.67-4.80(2H, m),
5.19-5.28(1H, m), 5.63-5.73
(1H, m), 6.78(1H, dd, J=15.62
Hz, 6.35Hz), 4.68-6.88(3H, m),
7.15-7.33(5H, m)

# 特開昭 62-265279 (271)

MASS(EI法、m/·):452(M\*)

計算值 (C17H11O4,M+)

高分解能マススペクトル

4522199

実測値(M \*)

4522184

### 尖加列 1 0 6

16,10-ジメチル-17-フエニル-2, 5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オ キサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI<sub>2</sub>

(297)

297

16, 16-ジメナル-17-フエニル-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノル-4-オ キサ-4, 8-インタ-m-フエニレン PGI:メ

1454, 1427, 1361, 1284,
1244, 1191, 1159, 1111,
1074, 1024, 992, 963, 890,
856, 826, 788, 758, 723,

0

NMR (400MHs, CDC1; + CD; SCD; , 8):

0.8 2 (3 H, s), 0.9 2 (3 H, s),
1.97-208 (1 H, m), 249-272
(3 H, m), 275-284 (1 H, m),
3.00-450 (2 H, 附広いs), 3.363.44 (1 H, m), 3.75-3.91 (2 H, m),
4.67 (2 H, s), 5.12-5.20 (1 H, m),
5.58 (1 H, dd, J=15.14, 8.79 Hz),
5.72 (1 H, dd, J=15.14, 7.81 Hz),
6.58-6.78 (3 H, m), 7.16-7.34 (5 H,

MASS(EI 法、m/+):438(M+)

ナルエステル (988mg, 0.218mmol)をメタ
ノール (20ed) に形かし、水酸化ナトリウム水

耐液 (1規定、0.65ed, 0.655mmol)を加え、
アルゴン下塩温で一晩慢拌した。反応混合物に塩酸 (1規定)を加えてりH2とした後メタノール
を留去し、水 (10ed)を加えて酢酸エテル (20ed)で抗い、水(20ed)を加えて酢酸エテル (20ed)で洗い、無水(20ed) かよび飼和食塩水 (20ed) で洗い、無水(20ed) からして 9.56 でパチナルー 17-フェニルー 2.5,6,7,18,19,20-ヘプタノルー 4-オキサー 4,8-インターm - フェニレン PGI 1 が単一生成物として 9.56 mg 4 られた (収率 100 4)。この病途は以下のデータにより強縮した。

m. p. 144~145℃ (酢酸エチルとューヘキ サンから冉結晶、無色針状組晶)

IR(KBr法): 3360, 3025, 2960, 2870, 1732, 1614, 1584, 1479,

高分解能マススペクトル

計算値 (C:aHaoO4.M+) 4382048

**突御値(M+)** 

4382047

#### 突施例107

1 6 , 1 6 - ジメチル - 1 7 - フエニル - 1 5 - エピ - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ヘプタ ノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インタ - m - フエニ
レン PG I<sub>2</sub> (298)

16,16-ジメチル-17-フエニル-15
-エピ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタ
ノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニ
レンPGI:メチルエステル(1125mg, 0.248

特開昭62-265279 (272)

1245, 1185, 1108, 1025,

970, 857, 792, 764, 728,

mmollをメタノール (20ml) に移かし、水酸化ナトリウム水的酸 (1規定、0.75ml, 0.746 mmol)を加え、アルゴン下室温で一晩遺存した。反応混合物に塩酸 (1規定)を加えてpH2とし、メタノールを留去し、水 (10ml)を加えてか (20ml)を加えてか (20ml)を加えてか (20ml)を加えてが (20ml)を加えな (20ml)を が、 (20ml)を (20

5円知品、無色針状制品) IR(KBr法): 3380,3025,2960,2865,

> 1729, 1616, 1591, 1483. 1459, 1436, 1361, 1281,

NMR(400MHz, CDC13 + CD3 SCD3 . 8):

0.83(3H, s), 0.90(3H, s).

200-210(1H, m), 245-262

(3H, m), 272-281(1H, m),

346-353(1H, m), 370-420

(4H, 地域いか), 463-475(2H,

701cm 1

(4H, MA区Vm), 463-4.75(2H, m), 5.16-5.23(1H, m), 5.65
(1H, dd, J=15.62, 7.81Hz),
5.74(1H, dd, J=15.63, 6.35Hz),
6.66-6.86(3H, m), 7.13-7.32

(5H, m)
MASS(EI 法、m/e):438(M<sup>+</sup>)
及
あ分
がマススペクトル

計算値(CaeHaeOe.M+) 4382048

尖划值 ( M +)

4.3 8.2 0 2 0

#### **與施例108**

16,16-ジメナル-2,5,6,7,20-ペンタノル-4,18-ジオキサ-4,8-イ ンタ-m-フエニレンPGI:メテルエステル (299) およびその15-エピ体(300)

16, 16-ジメチル-15-オキソー2.

5, 6, 7, 20-ペンタノルー4, 18-ジオキ サー4、8-インターm-フエニレンPGI:メチ ルエステル、11-ペンソアート(2058、404 m mol)をメタノール(100ml) に絡かし、この溶 放に三塩化セリウム・7水和物(196g, 525 m mo 4)を加えてー25℃に冷却し、水素化ホウ素 ナトリウム (91.7mg, 242mmos)を加えた。 - 2 5 でで1 0 分削批拌した後、飽和炭酸水去ナ トリウム溶液 (204)を加え、濃縮した。残渣に 酢酸エテル(70ml)を加え、炉過し、沈殿物を酢 敏エチル(20⋅4×3)で洗い、逆核を合わせて水・ (504)、短和食塩水(504)で洗つた。無水 (硫酸マグネシウムで乾燥後機縮した。得られた油 状物をアルゴン芽幽気下で無水メタノール (50 ad) 化剤かし、この溶液にナトリウムメトキシド のメタノール格液(5.22規定、0.31㎡, 1.62 m moss)を加え、72時間投搾した。との反応液 を昨成で中和し、遊稲後酢酸エガル(70%)を加

### 特開昭62-265279 (273)

え、水(30㎡)で洗つた。水凇を酢酸エチル(15 ×2)で再抽出し、有機関を合わせて飽和食塩水 (50=4)で洗い、無水硫酸マグネンウムで乾燥 し、傾躺した。得られた奴伍をメルク社ローバー カラム(シリカゲル:酢酸エチル/シクロヘキサ ン= 4 : 1 ) で分離有裂すると、低低性の留分と して油状の16、16・ジメテル~15~エピー 2, 5, 6, 7, 20-ペンタノル・4, 18-ジオキサー 4、8-インターm-フエニレン PGI: メチルエステル(618mg, 1.52mmol 収率 37.6%)および高低性の留分として白色結晶の 16, 16-リメナル-2, 5, 8, 7, 20-ペ ンタノルー 4、18~リオキサー 4、8-インタ - m - フエコレン PG I メチルエステル ( 5 5 7 mg, 1.37 mmol,収出339%)が得られた。こ れらの構造は以下のデータにより確認した。 16, 16-ジメテルー2, 5, 6, 7, 20-

5.20 (1 H, ddd, J= 5.3, 7.0, 8.7 H €) 8

5.6 - 5.7 (2H, m) : 6.7 - 6.8 (3H, m)

ペンタノル・4、18・ジオキサ・4、8・イン

MASS(EI法、m/e):406(M+)

元常分析

計算値(CzoH3oO7として) 突側値 C:65.01 C:64.86 H: 7.44 H: 7.48

16,16-ジメチル-15-エピ-2,5,6,7,20-ベンタノル-4,18-ジオギサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI:メチルエステ

IR(液脉法): 3400, 2950, 1750, 1620, 1590, 1480, 1460, 1290, 1220, 1190, 1100, 1030, 970, 850, 750, 670cm<sup>-1</sup>

NMR (400MHz, CDC1; , 8):0.92 (6H, s):207

(1H, ddd, J=5.0, 85, 13.7Hz):

205-215 (1H, m):25-26 (1H,

メーローフエニレン PGI2 メチルエステル m.p. 91~92℃(昨般エテル/ヘキサンから冉結品) IR(KBr法): 3330, 2970, 2930, 2870. 2800, 1760, 1620, 1590, 1490, 1470, 1430, 1370. 1300, 1210, 1190, 1120, 1030, 1000, 970, 950, 890, 860, 830, 780, 760, 730, 710, 680, 840, 800, 490m-1 NMR (400MHz, CDC 1, 8): 0.92 (3H, 8): 0.94 (3H, s):205(1H, ddd, J=53. 9.0, 138Hz); 24-255 (1H, m); 265 (1H, dt, J=7.0, 13.8Hz); 27-28 (1H, m) + 3.24 (1H, d, J -&8Hz); 332(1H, d, J=88Hz); 335 (3H, s); 348 (1H, t, J=87 Hz):36-37(1H, m):379(3H. s) 139-40 (2H, m) 1473 (2H, s) 1

> m); 263 (1H, ddd, J=62, 7.3, 137Hz); 325 (1H, d, J=86Hz); 333 (1H, d, J=86Hz); 336 (3H, s); 35-36 (2H, m); 379 (3H, s); 39-40 (2H, m); 472 (2H, s); 522 (1H, ddd, J=50, 7.3, 88Hz); 565-58 (2H, m); 67-69 (3H, m)

MASS(EI 法、m/·):406(M+)

高分解能マススペタトル

計算値(C<sub>33</sub>日<sub>30</sub>O<sub>7</sub>,M<sup>4</sup>) 406.1992 実初値(M<sup>4</sup>) 406.1971

# **尖烟例109**

18,16-ジメナル-2,5,6,7,20 -ペンタメル-4,18-ジオキサ-4,8-イ ンタ-m-フエニレン PGI: (301)

# 特開昭62-265279 (274)

16、16-ジメナル-2,5,6,7,20-ペ ンタノルー 4、18-ジオキサー 4、8-インタ - m - フエニレン PG I: メテルエステル (285 mg, 0.702mmol)をメダノール (20ml) に密か し、この溶液に1規定の水酸化ナトリウム水溶液 (35ml, 35mmol) を加え、宝温で3時間提拌し た。反応混合物を過端し、残骸に水(20㎡)を加 え、1 規定規模(3.5 元)にて中和し、酢酸エテル (30 ml, 15 ml×2)で抽出した。有機増を合わせ て水(20㎡)、飽和支塩水(30㎡)で売い、無水 祝食マグネシウムで乾燥後波縮すると白色結晶の 16.16-ジメナル-2,5,6,7,20-ペン メノルー 4 , 1 8 - ジオキサー 4 , 8 - インター m

> J=166Hs):48-51(3H, m):51 - 5.2 (1H, m) : 5.55 - 5.7 (2H, m) : 6.7 - 6.8 (3H. m)

MASS(EI法、m/+): 392(M+)

高分解能マススペクトル

計算値(C15 H15 O7 ,M+) 3921835

実削値 (M +)

3 9 2 1 8 1 3

### 突施例110

16, 18-2/72-15-22-2, 5, 6、 7、 20 - ペンタノル - 4、 18 - ジオギサ - 4, 8 - 1 × 8 - m - 7 エニレンPG I; (302)

16,16-ジメナル-15-エピー2,5.

- フエニレン PG I<sub>1</sub> (272 mg, 0.694 m mol) が9895の収率で得られた。との構造は以下の データにより組設した。

m. p. 72~73℃(酢酸エテル/ヘキサンから再結晶)

IR(KBr法): 3320, 2960, 2930, 1740,

1720, 1610, 1590, 1490, 1460, 1370, 1300, 1280, 1190, 1160, 1110, 1090, 1030, 1000, 976, 920, 890, 850, 830, 760, 730cm-1

NMR (400MHz, CDC1z, 8):091 (3H, s):092 (3H, s): 201 (1H, ddd, J=51. &5, 1 & 7 H z ) : 24 - 25 5 (1 H, m) : 260 (1H, dt, J=68, 137Hz): 324 (1H. d. J=88Hz) : 332 (1H. d, J=88Hz):335(3H, s):344 (1H, t, J=83Hs) | 385-295 (1H, m) : 398 (1H, d, J=59Hz) : 465 (1H, d, J=166Hz): 471(1H, d,

6, 7, 20-ペンタノル・4, 18-ジオキサ - 4, 8 - インターm - フエニレン PG [ メチル エステル (355mg, Q875mmol) をメタノー ル (204) に溶かし、この溶液に1規定の水酸化 ナトリウム水溶液 (4ml, 4mmos) を加え、室温で 4時間機律した。改遂に水(20ml)を加え、1規 定塩酸(4៧)にて中和し、酢酸エチル(30%。 15 m × 2) で抽出した。有機階を合わせて水 (20 al)、飽和食塩水(30ml)で疣い、無水碗២マグ ネシウムで乾燥後濃縮すると、白色粉晶の15, 16- ジメナル - 15 - エピー 2. 5. 6. 7. 20-ペンタノルーも、18-ジオギサーも、8 - インターm - フエコレン PG I: (314 mg, 0.801mmol/が91.5%の収率で得られた。と の構造は以下のデータにより確認した。 m.p.51~525℃(酢酸エテルから再結晶)

IR(KBr法):3400, 2960, 1740, 1620, 1590, 1480, 1460, 1370, 1190, 1110,

特開昭 62-265279 (275)

1030, 970, 920, 860, 780, 730m<sup>-1</sup>

NMR(400MHz, CDC13, 8): 0.91(3H, s), 0.92

(3H, s):20-21(1H, m):25-27

(2H, m):325(1H, d, J=88Hz):
333(1H, d, J=88Hz):336(3H,
s):345-36(1H, m):386-395

(1H, m):400(1H, d, J=7.3Hz):
44-48(5H, m):515-526(1H,
m):56-58(2H, m):665-69(3H,
m)

MASS (EI法 m/+):392(M+)

高分解能マススペクトル

計算値 ( C : 1 H : 1 O ; M\*)

3921835

実測値 (M+)

3921810

#### 実施例111

16,16-ジメナル-2,5,6,7-ナト ラノル-4,18-ジオキサ-4,8-インター m-フエニレンPGI:メナルエステル (303)およ

化セリウム-7 水和物 ( L 88g. 4 5 2 m mo s)を加 えてー25℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (105mg, 278mmod) を加えた。— 25でで 3 0 分間攪拌した後、飽和炭酸水果ナトリウム水 溶液(20ml)を加え、濃縮した。残渣に酢酸エチ ル(80㎡)を加えて炉通し、沈殿物を酢酸エチル で2回洗い、炉液を合わせて水(30㎡)、飽和食 塩水(50g)で洗つた。紙水硫酸マグネシウムで乾 嫌後、磯稲した。次に得られた油状物をアルゴン 雰囲気下で無水メタノール (50xl) に落かし、と の唇液にナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (5.22规定、0.17ml, 0.87mmos) を加え、嵐 風で20時間提拌した。この反応液を酢酸で中和 し、横稲後酢酸エテル(100㎡)を加え、水(40 以)、創和食塩水(40以)で洗つた。無水硫酸マ グネシウムで乾燥し、機箱後得られた残役をメル ク社ローパーカラム(シリカゲル:酢酸エチル/ シクロヘキサン=4:1)で分離精製すると、低

# びその15-エピ体 (304)

1 6, 1 6 - ジメナル - 1 5 - オキソ - 2, 5
8, 7 - テトラノル - 4, 1 8 - ジオキサ - 4,
8 - インター m - フエニレン PG I<sub>2</sub> メナルエスナル、11 - ペンソアート(182g, 348 m moll)
をメタノール(80 ml)に溶かし、この溶液に三塩

極性の留分として白色結晶の16,16-ジメチル-15-エピー2,5,6,7-テトラノルー4,18-ジオキサー4,8-インターm-フェニレンPGIzメチルエステル(823mg,148mmol、収率4255)かよび高極性の留分として白色結晶の16,16-ジメテルー2,5,6,7-テトラノルー4,18-ジオキサー4,8-インターm-フェニレンPGIzメチルエステル(618mg,147mmol、収率422分)が得られた。これらの構造は以下のデータにより確認した。16,16-ジメテルー2,5,6,7-テトラノルー4,18-ジメテルー2,5,6,7-テトラノルー4,18-ジオキサー4,8-インターm-フェニレンPGIzメテルエステルm.p. 955~96℃(酢酸エテル/ヘキサンから再紹品)

IR(KBr法):3300,2870,2860,1760,1620, 1590,1490,1470,1380,1300, 1220,1200,1190,1130,1090,

符開昭62-265279 (276)

1030, 1000, 970, 950, 900, 860, 760, 730cm<sup>-1</sup>

NMR (400MHz, CDC 1, , 3): 0.92 (3H, z):

0.95 (3H, z): 1.20 (3H, t, J=

7.1Hz): 2.06 (1H, ddd, J=5.0,

8.8, 145Hz): 23-255 (2H, m),

2.64 (1H, dt, J=7.1, 145Hz):

3.29 (1H, d, J=9.3Hz): 3.36 (1H,

d, J=9.3Hz): 3.45-3.6 (3H, m):

3.79 (3H, z): 3.9-4.0 (3H, m):

4.73 (2H, z): 5.21 (1H, ddd, J=

5.0, 7.1, 8.8Hz): 5.6-3.8 (2H, m);

MASS(EI法、m/e):420(M+)

元素分析

計算値(C28H28O7 として) 矢側値

6.7 - 6.9 (3H, m)

C: 6 5. 6 9

C: 6 5. 5 7

H: 7.67

H: 7.66

(3H, m): 3.79 (3H, e): 3.91 (1H, d, J=3.9He): 3.95-4.05 (2H, m): .
4.73 (2H, a): 5.23 (1H, ddd, J=4.9, 7.3, 8.8Hz): 5.65-5.8 (2H, m): 6.7-6.9 (3H, m):

MASS(EI法, m/+):420(M+)

元素分析

計算値(C:::H:::Orとして) 実剛値

C: 6 5. 6 9

C: 6 5. 6 7

H: 7.67

H: 7.68

**吳施例112** 

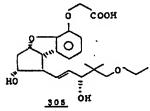
18,16-ジメナル-2,5,6,7-ナト ラノル-4,18-ジオキサ-4,8-インタ-

m - フェニレン PG I: (305)

1 6, 1 6 - ジメテル- 1 5 - エピ- 2, 5, 6, 7 - テトラノル- 4, 1 8 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PGI<sub>3</sub> メテルエステル m. p. 81.5~825℃ (酢酸エテル/ヘキサンから再給品)

IR(KBr法): 3380, 2970, 2870, 1730, 1820, 1590, 1490, 1470, 1440, 1410, 1370, 1360, 1300, 1280, 1260, 1200, 1110, 1060, 1030, 1000, 980, 950, 900, 880, 800, 770, 750, 730, 620, 650, 500cm<sup>-1</sup>

NMR (400MHz, CDC 12, 8):0.92 (3H, 1):0.93
(3H, 1):1.22 (3H, 1, J=68Hz):
1.8-1.9 (1H, m):208 (1H, ddd,
J=49, 83, 1.37Hz):25-26 (1H,
m):268 (1H, ddd, J=49, 83,
1.37Hz):330 (1H, d, J=88Hz):
337 (1H, d, J=88Hz):345-36



16,16-ジメテル-2,5,6,7-テト

フノル-4,18-ジメキサ-4,8-インター

m-フエニレンPGIsメテルエステル(214mg.
0.510mmos)をメタノール(20㎡)に溶かし、
この溶液に1規定の水酸化ナトリウム水溶液(3 ㎡,3mmos)を加え、塩温で3時間復搾した。反応退合物を機関し、改液に水(20㎡)を加え、1
規定塩酸(3㎡)にて中和し、酢酸エチル(25㎡。
15㎡×2)で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、無水保酸マグネシウムで乾燥後、緩縮すると221mgの粗糖品が得られた。この粗結晶を酢酸エチル/ヘキサンで再粧品すると白色結晶の16,16-ジメチル-2,5,6,7-テ

特開昭 62-265279 (277)

トラノル-4,18-ジオキサ-4,8-インタ
-m-フエニレンPOl:(93mg,0.229mmel)
が44.9%の収率で待られた。との構造は以下の
データにより確認した。

m. p. 77~78C

IR (KBr法): 3400, 2970, 2870, 1780, 1720,
1820, 1590, 1490, 1460, 1410,
1380, 1360, 1290, 1230, 1180,
1110, 1070, 1030, 1010, 970,
950, 890, 860, 760, 720cm<sup>-1</sup>

NMR (400MHs, CDC1s, 8): 0.92 (3H, s): 0.93
(3H, s): 1.20 (3H, t, J=7.1Hs):
20-21 (1H, m): 245-26 (1H, m):

20-21 (1H, m): 243-26 (1H, m):
260 (1H, ddd, J=6.4, 7.3, 137Hx):
3.29 (1H, d, J=9.1Hx): 3.36 (1H,
d, J=9.1Hx): 3.4-3.6 (3H, m): 3.9
-4.0 (1H, m): 3.99 (1H, d, J=5.9)
Hx): 40-4.5 (3H, m): 4.67 (1H, d,

7-テトラノルー4,18-ジオキサーインター
m-フェニレンPGI:メチルエステル(213ms,0507mmol)をメタノール(20㎡)に形かし、この溶液に1規定の水即化ナトリウム水溶液(3㎡,3mmol)を加え、窓間で3時間撹拌した。反応混合物を機縮し、残液に水(20㎡)を加え、1規定塩酸(3㎡)にて中和し、酢酸エチル(25㎡,15㎡)に、20で油出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、紙水碗酸マグネンウムで乾燥後酸縮すると、油状の16,16-ジメテルー15-エピー2,5.6,7-テトラノルー4,18-ジオキサー4,8-インターm-フェニレンPGI:(201mg,0495mmol)が97.65の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR (被談法): 3400, 2970, 2930, 2870, 1740, 1620, 1590, 1480, 1460, 1280, 1190, 1110, 1030, 970, 860, J=16.4Hz): 472 (1H, d, J=16.4Hz): 5.15-5.3 (1H, m): 6.6-5.8 (2H, m): 6.7-6.9 (3H, m)

MASS(EI法 m/e):405(M+)

高が能マススペクトル

計算位 ( C 22 H 20 O 7, MT)

4061992

突測値 (M+)

106197

夹加例 1 1 3

1 6 , 1 6 - ジメチル - 1 5 - エピー 2 , 5 , 6 , 7 - テトラノル - 4 , 1 8 - ジオキサ - 4 , 8

-インターローフエコレンPGIs(306)

16,16-ジメナル-15-エピ-2;5,6

NMR (400MHz, CDC13, 8): 0.91 (3H, s): 0.93 (3H, s): 1.22 (3H, t, J=7.1Hz): 2.05 (1H, ddd, J=5.0, 8.2, 13.6Hz): 2.5-2.7 (2H, m): 3.30 (1H, d, J=9.1Hz): 3.4-3.6 (3H, m): 3.9-4.0 (1H, m): 4.00 (1H, d, J=4.9Hz): 4.1-4.6 (3H, m): 4.66 (1H, d, J=18.6Hz): 4.71 (1H, d, J=18.6Hz): 5.20 (1H, ddd, J=5.0, 7.3, 8.8Hz): 5.6-5.8 (2H, m): 6.7-6.9 (3H, m)

MASS(EI法、m/e):406(M+)

高分解能マススペクトル

計算値 (CzzHz007, M 7): 406.1992

実剛値(M+)

4 0 6.1 9 7

(以下介白)

### **炭焙**例 114

16,16・ジメテル・20a・ホモ・2.5.6.7
-テトラノル・4,18・ジオキサ・4.8・インチ
- m・フェニレン PGI。メテルエステル (307)と
その15・エピ体 (308)

16.16-ジメチル・15-オキソ・20 a
-ホモ・2.5,6,7-チトラノル・4,18ジオキサ・4,8・インタ・m・フエニレンPGIs
メチルエステル、11-ベングアート(2.19,
3.93 mmol)をメタノール(120 ml) に形かし、
三塩化セリウム(1.779,4.75 mmol)を加えて
帯かした。との混合溶液を~10 でに冷却し、さ
5に水米化ホウ菜ナトリウム(58.4 mg, 1.54 mmol)

すると、低核性の留分の1 6 . 1 6 - ジメチルー
1 5 - エピー2 0 a - ホモー2 . 5 . 6 . 7 - テトラ
ノルー4 . 1 8 - ジオキサー4 . 8 - インターm
ーフエニレン PGI: メチルエステル (収量 6 7 1 号)
1.55mmol, 収器 3 9.8 多)及び高極性の留分の
1 6 . 1 6 - ジメテルー2 0 a - ホモー2 . 5 . 6 .
7 - テトラノルー4 . 1 8 - ジオキサー4 . 8 インターmーフエニレン PGI: メチルエステル
(収置 6 6 8 号 . 1.54mmol . 収率 3 9.7 多 ) が得
られた。これらの構造は以下のデータにより確認
した。

1 6 , 1 6 - ジメチル - 2 U a - ホモ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラノル - 4 , 1 8 - ジオギサ - 4 , 8 - インタ - m - フエニレン PGI: メチルエステル m. p. 100.0~100.8℃ (再結晶溶媒:酢酸エチルノn - ヘギサン , 1/2)

IR(KBr法): 3380,2950,2870,1735,1615. 1590,1485,1460,1430,1360,1290.

をゆつくり加え、そのまま20分間推拌した。こ の反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (15 元)を加え、戸遺徒戸液を機縮した。後紹 残渣に水(20%)を加え、酢酸エチル(50% ×2回)で抽出し、酢酸エナル瘤を水(20 kl× 1回)及び飽和食塩水(20m/×1回)で洗い、 無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、油状物(2.08) り)が得られた。アルゴン雰囲気下でとの油状物 を無水メタノール(100㎡)に潜かし、提拌した がら、ナトリクムメトキシド (5.22N, 0.223 td, 1.16mmol)を加え、電磁で14時間提拌した。 との反応溶液に酢酸を加えて中和し、強縮した。 機和残渣に水(20%)を加え、酢酸エナル (50 m/×2回)で抽出し、酢酸エテル層を水 (20 mf×1回)及び約和食塩水(20 mf×1回) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。 護磁残隆をメルク社ローペーカラム (シリカゲル: 酢酸エテルノンクロヘキサン , 2/1 )で分離精製

1245.1190.1105.1030.1010.990.
965.950.865.830.790.760.725cm<sup>-1</sup>

NMR (400MHz.CDC42.8): 0.92(3H.8);
0.94(3H.8): 0.9-1.0(3H.m): 1.5
-1.7(2H.m); 2.06(1H.ddd.J=5.1.
9.0.13.9Hz); 2.4-2.5(1H.m); 2.5
-2.7(2H.m); 3.3(1H.d.J=9.0Hz);
3.36(1H.d.J=9.0Hz); 3.3-3.5(2H.m); 3.49(1H.t.J=8.5Hz); 3.79
(3H.8); 3.8-4.0(2H.m); 4.02(1H.d.J=4.4Hz); 4.73(2H.8); 5.1-5.3
(1H.m); 5.6-5.8(2H.m); 6.7-6.9
(3H.m)

MASS(EI法、m/◆): 434(M<sup>+</sup>) 元素分析値

> 計算値(C<sub>24</sub> H<sub>34</sub> O<sub>7</sub> として) 突削値 C(5) 66.34 66.30 H(5) 7.89 7.90

### 特開昭62-265279 (279)

1 6 . 1 6 - ジメナル - 1 5 - エピ - 2 0 a - ホモ - 2 . 5 . 6 . 7 - テトラノル - 4 . 1 8 - ジオキサ - 4 . 8 - インタ - m - フエニレン PGI。メナルエステル,m. p. 83.1~84.2℃ ( 再結晶溶媒: 酢酸エナルノn - ヘキサン , 1/4)

IR(KBr法): 3370,2950,2920,2860,1730,
1615,1585,1480,1455,1430,1410,
1370,1330,1290,1270,1255,1190,
1105,1060,1020,1000,970,950,

855 .830 .785 .750 .720 cm -1

NMR(400 MHz, CDC & , & ): 0.927(3H, & );

0.937(3H, a); 0.937(3H, t, J=7.3

Hz); 1.5-1.7(2H, m); 1.8-2.0(1H, m); 2.0-2.2(1H, m); 2.55(1H, q, J=7.8 Hz); 2.5-2.7(1H, m); 3.3

(1H, d, J=9.0 Hz); 3.37(1H, d, J=9.0 Hz); 3.3-3.5(2H, m); 3.54

(1H, t, J=7.8 Hz); 3.79(3H, a);

16,16-ジメナル-20ま・水モ-2,5,8, 7 - テトラノル・4 , 1 8 - ジオギサ・4 , 8 -インタ・m‐フエニレン PGI: メチルエステル (317 叫、 0.73 mmol) をメタノール (40 nb) に群かし、水冷下で撹拌しながら1規定水酸化ナ トリウム水溶液 (3.7 ml。3.7 mmol)を加え、富 風で1時間提拌後濃縮した。鉄箱残渣に水(20 🖬 )を加え、1 規定塩酸で中和し、酢酸エナル (50m/×2回)で抽出し、酢酸エチル層を水 (20m/×1回)及び超和会塩水(20m/×1回) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。 機組残盗をエーテル(2×1)とn - ヘキサン(1.5 14) で再結晶すると、白色結晶の16,18‐ジ メナル・20a・ホモ・2.5,6.7・テトラノル - 4 , 1 8 - ジオキサ - 4 , 8 - インタ・m - フ エニレン PGI: が得られた(収量 278啊, 0.662 mmel, 収率 9 0.7 % )。この構造は以下のデータ で確認した。

3.9 - 4.1 (3H,m); 4.73(2H.m); 5.1 - 5.3 (1H,m); 5.6 - 5.8 (2H,m); 6.7 - 6.9 (3H,m)

MASS(E1法、m/e):434(M+)

#### 元素分析值

計算値 (C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>O<sub>7</sub>として) 実測値 C (多) 86.34 66.57 H (多) 7.89 7.93

#### 突施例 115

16.16-ジメナル-20a-ホモ-2.5.6.
7-ナトラノル-4,18-ジオキサ-4,8インタ-m-フエニレンPGIa (309)

m. p. 106.1~107.2で(再結晶溶鉄:エーテル/ n - ヘキサン , 4/3)

IR(KBr法): 3380,2950,2860,1715,1615,
1590.1485.1460,1430,1360.1290,
1245.1190,1105,1030,1010,990,
965.950,855,830,790,760,730。\*\*-1

NMR(400MHz. CDC4,, 8): 0.92(3H, 8);

0.93(3H, 8); 0.92(3H, t, J=7.3Hz);

1.5-1.7(2H,m): 2.0-2.1(1H,m);

2.50(1H,q,J=7.4Hz): 2.8-2.7(1H,m);
3.30(1H,d,J=9.0Hz); 3.36

(1H,d,J=9.0Hz): 2.3-2.4(2H,m);

3.48(1H,t,J=8.3Hz); 3.94(1H,q,J=7.4Hz);
3.5-4.1(2H,m); 4.67(1H,d,J=16.1Hz); 4.71(1H,d,J=16.1Hz): 5.1

-5.3(1H,m); 5.5-5.8(2H,m); 6.7

-6.9(3H,m)

# 特開昭62-265279 (280)

MASS(BI法、m/s):420(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算値 (C<sub>23</sub> H<sub>32</sub> O<sub>7</sub> , M<sup>+</sup>) 420.2148

突砌值 (M<sup>+</sup>) 420,2159

#### 突施例 116

1 6 . 1 6 - ジメテル - 1 5 - エピ - 2 0 a - ホ モ - 2 . 5 . 6 . 7 - テトラノル - 4 . 1 8 - ジオ中 サ - 4 . 8 - インター m - フエニレン PG I<sub>1</sub> (310)

#### 310

16,16-ジメナル-15-エピ-20 a-ホモ-2,5,6,7-ナトラノル-4,18-ジオ キサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI<sub>2</sub>メ ナルエステル(305号,0.703mmol)をメタノー

NMR (400 MHz, CDC 8, .8): 0.91(3H, a);

0.93(3H, a); 0.8-1.0(3H, m);

1.5-1.7(2H, m); 2.0-2.1(1H, m);

2.5-2.7(2H, m); 3.31(1H, d, J=9.3

Hz); 3.37(1H, d, J=9.3Hz); 3.3
3.5(2H, m); 3.52(1H, t, J=8.3Hz);

3.9-4.0(1H, m); 4.01(1H, d, J=4.9

Hz); 4.1-4.6(2H, m); 4.66(1H, d, J=16.6

Hz); 5.1-5.3(1H, m); 5.6-5.8(2H, m); 6.7-6.9(3H, m)

MASS(BI法, m/e):420(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算値 (C<sub>33</sub> H<sub>32</sub> O<sub>7</sub> , M<sup>+</sup>) 420. 2148 契御値 (M<sup>+</sup>) 420. 2127

# 突施例 117

18-フェノキシ-2.5.6.7.17.18.19.20 -オクタノル-4-オキサ-4.8-インタ-m-フエニレン PGI:メナルエステル (311)およびその15-エピ体(312) ル(40 ml) に落かし、氷冷下で検拌しながら1 規定水酸化ナトリウム水溶液(3.5 ml, 3.5 mmol) を加え、電優で1時間撹拌した。この反応溶液を 凝縮して水(20 ml)を加え、1規定塩酸で中和 した。この反応混合物を酢酸エチル(50 ml×2 回)で抽出し、酢酸エチル脂を水(20 ml×1回) 及び飽和食塩水(20 ml×1回)で洗い、無水健 酸ナトリウムで乾燥後 凝縮すると無色透明 な油状 の16,16-ジメチル-15-エピ-20 a-ホモ-2,5,6,7-テトラノル-4,18-ジオ キサ-4,8-インタ-m-フエニレン PGI。が 待ちれた(収量 285 ml,0.68 mmol,収率 96.7 ml)。 この構造は以下のデータにより確認した。

IR(被與法): 3400.2960.1735.1615.1590.

1475.1450.1380.1350.1280.1240.

1180.1100.1025.970.880.850.830.

750.725cm<sup>-1</sup>

### 311

### 312

15-オキソ-16-フェノキシ-2.5.6.7,
17,18,19,20-オクタノル-4-オキサ-4,
8-インタ-m-フェニレンPGI。メテルエステル・11-ベンプアート(1.44%・2.72mmol)をメタノール(100㎡)に辞かし、ついで三塩化セリウム・7水和物(1.22%・3.27mmol)を加えて静かした。この混合裕液を一10でに冷却し、さらに水素化ホウ素ナトリウム(40.5m・1.07mmol)をゆつくり加え、そのまま20分間提择した。この反応溶液を0でにもどし、塩和炭酸水業ナトリウム水溶液(15㎡)を加え、濃縮した。
後額残渣に酢酸エテル(50㎡)を加えて严過し、

# 特開昭 62-265279 (281)

沈殷物を酢酸エチル(10m8×5回)で洗つた。 酢酸エチル層を合せて水(30 W×1回)及び飽 和食塩水(30mf×1回)で洗い、無水硫酸ナト リウムで乾燥後機構すると油状物(1.389)が 得られた。アルゴン雰囲気下でとの抽状物を無水 メタノール(70g)に部かし、攪拌したがら、 ナトリウムメトキシドメタノール溶液( 5.22N, 0.15 ml, 0.783 mmol)を加え、14時間攪拌 した。との反応落骸に酢酸を加えて中和し、磷精 した後水(20m)を加え、酢酸エチル(50m ×2回)で抽出し、酢酸エチル層を水(20×× 1回)及び飽和食塩水(20m/×1回)で洗い無 水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。濃縮残渣を メルク社ローパーカラム(シリカゲル:酢酸エチ ルノシクロヘキサン , 2/1 ) で分散精製すると、 低極性の留分の16・フェノキシ-15-エピー

2 、 5 、 6 、 7 、 1 7 、 1 8 、 1 9 、 2 0 ~ オクタノル・4 ~ オキサ・4 、8 ~ インターm・フェニレン PGI。メテルエステル(収量 4 8 7 号、1.15 mmol 、収率 4 3.9 多) と高極性の貿分の1 6 ~ フェノキシー 2 、5 、6 、7 、1 7 、1 8、1 9、2 0 ~ オクタノル・4 ~ オキサ・4 、8 ~ インターm・フェニレン PGI。メテルエステル(収量 4 1 3 号、0.9 7 mmol 、収率 3 7.2 多)が待られた。これらの構造は以下のデータにより確認した。

(以下杂白)

1 6 - フェノキシ - 2 . 5 . 6 . 7 . 1 7 . 1 8 .

1 9 . 2 0 - オクタノル - 4 - オキサ - 4 . 8 インタ - m - フェニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル

m.p. 132.7~133.9℃ (再結晶溶媒:酢酸エテル)

IR(KBr法): 3480.3420.2950.2930.2910.

2870.1730.1620.1595.1590.1495,
1460.1430.1375,1335.1320.1295.
1270.1260.1240.1200.1170.1145,
1110.1100.1090,1070.1065.1040,
1030.1010.975.970.950.905.890.
860.830.815.770.750.735.725.690cm<sup>-1</sup>

NMR(400 MHz, CDCLz, 8): 2.0 - 2.2 (1H. m); 2.4 - 2.5 (1H.m); 2.51 (1H, q, J = 8.3 Hz); 2.6 - 2.7 (1H.m); 2.8 -2.9 (1H.m); 3.50 (1H.t.J=8.3 Hz); 3.78 (3H,s); 3.92 (1H.dd.J=7.5, 9.5 Hz); 3.7 - 4.0 (1H.m); 4.03 (1H,

dd, J = 3.6, 9.5 Hz); 4.5 - 4.7 (1H.m);

4.7 2 (2H.s); 5.1 - 5.3 (1H.m); 5.7 0 (1H.dd, J = 6.4, 15.4 Hz); 5.8 7 (1H, dd, J = 8.3, 15.4 Hz); 5.7 - 5.9 (3H.m); 5.9 - 7.1 (3H.m); 7.2 - 7.4 (2H.m)

MASS(EI 法, m/e): 426 (M<sup>+</sup>)

#### 元素分析值

計算値(Cgg Har Orとして) 実 初 値
C (多) 67.59 67.60
H (多) 8.15 6.12
1 6 - フェノキシ - 1 5 - エピ - 2 , 5 , 6 , 7 ,
1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - オクタノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インターm - フェニレン PGI, メテルエステル
m.p. 1022~102.9 C (再結晶対鉄:酢酸エテル/クロロホルム・2/1)
IR(KBr法): 3330.2920.1755.1735.1620,
1600.1490,1460,1435,1380.1300.

1265 .1250 .1230 .1200 .1170 .1110 .

特開昭 62-265279 (282)

1090,1045,950,910,895,865,845, 820,765,730,690 cm -1

NMR(400 MHz, CDCL<sub>0</sub>, δ): 1.7-1.9(1H,m);
2.0-2.2(1H,m); 2.5-2.7(3H,m);
3.55(1H,t,J=8.3 Hz); 3.79(3H,s); 3.92(1H,dd,J=7.6,9.4 Hz);
3.95-4.05(1H,m); 4.06(1H,dd,J=3.4,9.4 Hz); 4.5-4.7(1H,m); 4.73(2H,s); 5.2-5.3(1H,m); 5.73(1H,dd,J=5.1,15.9 Hz); 5.90(1H,ddd,J=1.2,8.3,15.9 Hz); 6.7-7.1(6H,m); 7.2-7.4(2H,m)

MASS(EI供, m/e):394(M-CH<sub>3</sub>OH)<sup>+</sup> 高分解能マススペクトル

計算値 (C<sub>24</sub> H<sub>26</sub> O<sub>7</sub> , M<sup>+</sup>) 426.1679 実御鏡 (M<sup>+</sup>) 426.1672

て中和し、酢酸エチル(50 ml×2回)で抽出し、酢酸エチル磨を水(20 ml×1回)及び飽和食塩水(20 ml×1回)で洗い、無水酸酸ナトリウムで乾燥後機縮した。機縮改造を酢酸エチル(3 ml)とメタノール(0.1 ml)で再結晶すると、白色結晶の16-フエノキシ-2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノル-4-オキサー4,8-インターm-フエニレンPGI:が得られた(収置229 ml,0.558 mmol,収率94.7%)。との構造は以下のデータにより確認した。m.p. 164.9~166.5℃(再結晶溶媒:酢酸エチル/メ

3/-N.30/1)

IR(KBr法): 3400.3040.2970.2925,1735.

1710.1620.1600.1490.1465.1430.

1370,1290.1250.1200.1110.1085.

1040.970.950.910.890.860.830.

790.770.755.730.590 cm -1

NMR (400 MHz. DMSO-de. . 3): 1.6-1.8 (1H.

突施例 118

1 6 - フェノキシ - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - オクタノル - 4 - オキサ - 4 , 8 -インタ - m - フェニレン PGI: (313)

313

16-フェノキシ-2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI,メチルエステル(250両,0.59mmol)をメタノール(80 ml) に移かし、氷冷下で操件しながら0.725規定水袋 化ナトリウム水溶液(6.5 ml,4.7 mmol)を加え、 歯風で1時間操件した。この反応溶液を機縮して 水(20 ml)を加え、氷冷下で1規定塩酸を用い

> m); 2.1 - 2.3 (1H, m); 2.4 - 2.6 (1H, m); 3.39 (1H, t, J = 9.3 Hz); 3.7 - 3.9 (1H, m); 3.9 (2H, d, J = 5.9 Hz); 4.3 - 4.5 (1H, m); 4.63 (2H, s); 4.8 - 5.0 (1H, m); 5.0 - 5.3 (1H, m); 5.62 (1H, dd, J = 5.9, 15.6 Hz); 5.82 (1H, dd, J = 7.6, 15.6 Hz); 6.6 - 6.8 (3H, m); 6.8 -7.0 (3H, m); 7.28 (1H, d, J = 7.8 Hz); 7.3 (1H, d, J = 8.3 Hz)

MASS(EI 法、m/e):412(M<sup>+</sup>)

# 元素分析值

| 計算値(C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> O <sub>7</sub> として) |       | 美砌值   |
|---|-------|-------|
| C (%)   | 66.98 | 66.81 |
| H(\$)   | 5.87  | 5.90  |

#### 突旋例 119

16-7エノキシ-15-エピ-2,5,6,7,17,

18,19,20-オクタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-7エニレンPGI: (314)

# 特開昭62-265279 (283)

ると、白色結晶の16-フェノキシ-15-エピ
-2,5,6,7,17,18,19,20-オクメノ
ル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレ
ンPGI: が得られた(収量229㎏、0.56 mmol,
収率945)。この構造は以下のデータにより確
認した。

m.p. 152.1~154.0℃(再結晶溶鉄:酢酸エテル/ メタノール,30/5)

IR(KBr法): 3400.2920,1735,1710.1620.
1600,1490,1460.1430.1370,1290.
1250.1200,1120.1080.1040.970.
950.890.860.830,790.770,750,730,

NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>4</sub>, 8): 1.6-1.8 (1H,m); 2.2 (1H, q, J=8.3 Hz); 2.4-2.6 (1H, m); 3.43 (1H, t, J=8.3 Hz); 3.7-4.0 (3H,m); 4.3-4.4 (1H,m); 4.63 (2H, s); 4.8-5.0 (1H,m); 5.0-5.1 (1H,m);

18-372-15-24-2-18-22/4 シー2,5,6,7,18,19,20 - ヘプタ ノル・4 -オキサ・4 ,8 -インターm -フエニ レンPGI:メテルエステル , 11 - アセメート (0.86479, 1.75 mmol)をメタノール(50ml) に帯かし、三塩化セリウム・7水和物(0.65%。 1.75 mmol)を加えて存かし、-15℃で投禁し ている中に水常化ホウ累ナトリウム(93.2g, 2.4 6 mmol)を加えて、3時間半提择した。反応 混合物に水(10㎡)を加えて、潜域を留去した 徒、沈殿をハイフロスーパーセルでろ過し、その ろ液を酢酸エチル(50 ml×4)で抽出し、つい で酢酸エチル暦を水(50m)かよび飽和食塩水 (50㎡)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、 **機離すると油状物が得られた。ペンゼン共那(20** ■×3)、波圧により乾燥した後、無水メメノー ル(40g)に密かし、ナトリウムメトキシド (5.22規定、0.02 at, 0.1.04 mmol)を加え、

314

16-フェノキシ-15-エピ-2,5,6,7,
17,18,19,20-オクタノル-4-オキサー
4,8-インタ-m-フェニレンPGI2メテルエステル(253号,0.596mmol)をメタノール(80㎡)に潜かし、氷冷下で投拝しながら、0.725 規定水線化ナトリウム水解液(6.6㎡,4.8 mmol)を加え、金温で1時間接押した。この反応溶液を接縮して水(20㎡)を加え、氷冷下で1規定塩酸を用いて中和し、酢酸エテル(50㎡×1回)及び約和矢塩水(20㎡×1回)及び約和矢塩水(20㎡×1回)及び約和矢塩水(20㎡×1回)及び約和矢塩水(20㎡×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後級額した。機構残強を酢酸エテル(3㎡)とノタノール(0.5㎡)で円約品す

5.1 5 - 5.2 (1H .m); 5.6 4 (1H , dd , J= 5.4 . 1 5.4 Hz); 5.8 4 (1H , dd , J=8.3 , 1 5.4 Hz); 6.6 - 6.8 (3H .m); 6.9 - 7.0 (3H .m); 7.28 (1H , d . J=7.3 Hz); 7.3 0 (1H , d , J=8.8 Hz)

MASS(EI法,m/e):412(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算値 (CasHasOr, M<sup>+</sup>) 412.1522

突測値 (M<sup>+</sup>)

412.1534

突始例 120

16-メチル-16-フェノキシ-2,5,6,7,18,
19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インター
m-フエ=レンPGI,メチルエステル(315) およびその

### 特開昭62-265279 (284)

アルゴン下盆温で一晩投井した。反応混合物に酢 設3滴を加え、透縮した後水(20㎡)を加え、 酢酸エチル(50 M×4)で抽出した。ついて酢 酸エナル層を水(50 ml)かよび飽和食塩水(50 🖬 )で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、養糖 すると油状物が得られた。これをカラムクロマト グラフィー(シリカゲル:酢酸エナル/シクロへ キサンニ4:1)で分離精製すると低極性の實分 として16-メテル-16-フェノキシ-15-エピー2.5.6.7.18.19.20-ヘナ タノル-4-オ中サ-4,8-インタ-m-フェ ニレンPGI: メチルエステル (0.29629,0.652 mmol,37.3%)及び高極性の留分として16-メナル-16-フエノキシ-2,5,6,7,18. 19,20-~ アクノル-4-オキサ-4,8-インターm・フエニレンPGI:メチルエステル (0.3175F. 0.699 mmol, 39.9 \*)が得られ た。これらの構造は以下のデータにより確認した。

> =15.14Hz, 6.64Hz); 5.83(1H,dd, J=15.63Hz, 8.30Hz); 6.71-6.79 (3H,m); 6.97-7.02(2H,m); 7.10-7.16(1H,m); 7.25-7.33(2H,m)

MASS(EI法,m/e):454(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算値 (C<sub>28</sub>H<sub>20</sub>O<sub>7</sub>, M<sup>4</sup>) 454,1991

吳剛値 (M<sup>+</sup>)

454.2000

16-メナル-16-フェノキシ-15-エピ-2, 5,8,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オ キサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI:メナル エステル

m.p. 103~104℃ (酢酸エチルとシクロヘキサンか

#### ら再結晶、無色針状結晶)

IR(KDr法): 3475.3050.2970.2940.2850.
1870.1613.1586.1481.1460.1428.
1369.1320.1293.1280.1253.1230.
1198.1173.1153.1113.1071.1023.

```
16-メナル-18-フェノキシ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ
-4,8-インタ-m-フェニレンPGI:メナル
```

m.p. 107.5~108℃ (酢酸エチルと シクロヘキサンから 再結晶,無色針状結晶 )

IR(KBr法): 3270,2955.2925.1765.1737.
1615.1587.1484.1457.1434.1378.
1283.1216.1199.1153.1115.1093.
1068.1026.966.884.855.787.759.
727.699 m -1

NMR(400 MHz.CDC Lz, 6) 1.24(3H.s);
1.28(3H,s); 1.95-2.15(3H. 報広い
s); 2.49-2.57(1H.m); 2.62-2.71
(1H.m); 3.47-3.54(1H.m); 3.79
(3H.s); 3.93-4.02(1H.m); 4.20
(1H.d.J=6.35Hz); 4.73(2H.s);
5.18-5.25(1H.m); 5.72(1H.dd.J=

1008.993.981.969.944.902.884.

864.837.805.763.729.689.609 cm -1

NMR(400 MHz.CDC&z, 3.): 1.24(3H.s);

1.25(3H.s); 1.88-214(3H.m);

2.53-2.70(2H.m); 3.56(1H.t.J=

8.30 Hz); 3.79(3H.s); 3.96-4.03

(1H.m); 4.20-4.24(1H.m); 4.73

(2H.s); 5.21-5.28(1H.m); 5.70
5.78(1H.m); 5.82-5.91(1H.m);

6.71-6.86(3H.m); 6.98-7.03(2H.m); 7.10-7.16(1H.m); 7.25-7.34

(2H.m)

MASS(EI法,m/e):454(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算版 (C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>7</sub>, M<sup>+</sup>) 454.1991

突測値 (M<sup>+</sup>)

454.1982

#### 突旋例 121

16-メチル-16-フェノキシ-2,5,6,7, 18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8 -インタ-m-フェニレンPGI: (317)

16-メチル-16-フェノキシ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI:メチルエステル(134,1m,0.295mmol)をメタノール(20 M) に溶かし、水酸化ナトリウム水溶液(1規定,0.89M,0.885mmol)を加え、アルゴン下室温で一晩授粋した。反応混合物に塩酸(1規定,0.89M,0.885mmol)を加え、メタノールを

s); 1.27(3H.s); 1.98-2.08(1H,m);
2.42-2.50(1H,m); 2.52-2.71(1H,
m); 3.43-3.50(1H,m); 3.87-3.96(1H,
m); 4.17(1H,d,J=6.35Hz); 4.625.13(4H,概広い m); 5.14-5.22(1H,
m); 5.70-5.84(2H,m); 6.70-6.78(3H,
m); 6.99-7.06(2H,m); 7.07-7.14(1H,
m); 7.24-7.34(2H,m)

MASS(EI 法, m/e): 4 4 0 (M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算値(C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>7</sub>,M<sup>+</sup>) 440.1835 実測値(M<sup>+</sup>) 440.1844

#### 突施例 122

1 6 - メチル - 1 6 - フエノキシ - 1 5 - エピ - 2 . 5 . 6 . 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 - ヘプタノル - 4 -オキサ - 4 . 8 - インタ - m - フエニレン PGI 。 (318) 留去し、水(30 ml)を加えて酢酸エテル(20 ml×4)で抽出した。ついで酢酸エテル層を水(20 ml)が洗び飽和食塩水(20 ml)で洗い、
無水健康ナトリウムで乾燥後、機能すると16~
メテル・16~フェノキシ・2,5,6,7,18.
19,20~ヘプタノル・4・オキサ・4,8~
インタ・m・フェニレンPGI。が単一生成物として130.4 ml得られた(収率100 ml)。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 150~152で (アセトンとn-ヘキサンから再結

#### 品、無色針状結晶)

IR(KBr法): 3430,2960,2925,1735,1612,
1587,1482,1454,1427,1372,1362,
1285,1245,1220,1190,1152,1115,
1093,1068,1039,1022,965,951,882,
853,826,785,758,725,697 年 - 1

O NMR(400 MHz, CDC4; + CD; SCD; . 8): 1.25(3H,

# 318

16-メテル-16-フェノキシ-15-エピー
2.5.8.7.18.19.20-ヘプタノル
-4-オキサー4.8-インターm-フェニレン
PGI:メテルエステル(128.5 mg, 0.283 mmol)
をメタノール(20 ml) に溶かし、水酸化ナトリウム水溶液(1規定,0.85 ml,0.848 mmol)
を加え、アルゴン下室温で一晩授择した。反応混合物に塩酸(1規定,0.85 ml,0.848 mmol)を加え、メタノールを留去し、水(10 ml)を加え、メタノールを留去し、水(10 ml)を加え、、作政エテル(20 ml) なよび処和会塩水(20 ml)で、無水磁酸ナトリウムで乾燥長、

特開昭62-265279 (286)

440.1861

躁縮すると16-メテル-16-フェノキシ-15 - エピー2 , 5 , 6 , 7 , 18 , 19 , 20 - ヘ プタノル・4 - オやサ・4 ,8 - インタ・m・フ エニレン PGI, が単一生成物として124.7 9格 られた(収率1009)。との構造は以下のデー タにより確認した。

m.p. 130~132で(アセトンとn-ヘキサンから再 結晶,無色針状結晶)

IR(KBr在): 3400.2970,2925,1720,1615, 1585.1478.1451.1423.1382.1282. 1218.1182.1107.1062.1006.957. 932.867.785.765.721,687 cm - 1

NMR (400 MHz. CDC20 + CD, SCD, .8):1.24 (3H.s); 1.28(3H.s); 1.99-2.11(1H. m); 2.48-2.58 (1H.m); 2.58-2.69 (1H, m); 3.49-3.55(1H.m); 3.80-4.60(4H, 概広いm); 4.67(2H.ェ); 5.15 - 5.23 (1H,m); 5.73-5.82(1H,m); 5.84-5.93 (1H,m); 6.70 - 6.86 (3H,m); 6.97 - 7.05 (2II,m); 7.08 - 7.15 (1H. m); 7.24-7.34(2H,m)

MASS(EI法, m/e): 440(M+)

高分解能スペクトル

**計**猝催 (Czs Hzs Or , M+) 440.1835 実測値 (M<sup>+</sup>)

(以下余白)

**実施例123** 

16-メテル-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-18,18,19,19-ナトラナ ヒドロ- 4 , 8 - インターm - フエニレン PGI<sub>2</sub> メチャエステル(319)とその15-エピ体(320)

16-メナル-15-オキソー2,5,6,7 ・サトラノル・4 - オやサ・18,18,19, 19-テトラアヒドロー4,8-インターローフ エニレン  $PGI_2$  メチルエステル、11 - ペンソア ート(2498,4.96 mmo4)をメタノール (50%)に帮かし、投枠しながら三塩化セリク ム(2.238,5.98 mmol)を加えて潜かした。

との混合解液を-10℃に冷却し、さらに水梁化 ホウ素ナトリウム(73.3 Mg, 1.94 mmo4)を ゆつくり加え、そのまま20分間提拌した。との 反応再液を0℃にもどし、塩和炭酸水果ナトリウ A水階級(15ml)を加え、沪過径戸板を濃縮し た。満超残液に水(20៧)を加え、酢酸エチル (50 M×2回)で抽出し、水(20 M×1回) 及び飽和食塩水(20mg×1卤)で洗い、無水砂 殿ナトリウムで乾燥後最縮すると、油状物(2.47 9 ) が待られた。この油状物をアルゴン採出出下 でメタノール(40叫)に潜かし、ナトリウムメ トキシドメタノール容液(0.48 ml, 2.5 mmo L) を加え、宝温で7.5時間攪拌した。この反応俗液 に酢酸を加えて中和し、磯楠した。磯稲残後に水 (30 ml)を加え、酢酸エチル(50 ml×2回) で抽出し、酢酸エナル脳を水(20××1回)及 び魁和食塩水(20××1回)で洗い、無水硫酸 ナトリウムで乾燥後温縮した。潘縮残盗をメルク

# 特開昭 62-265279 (287)

社ローバーカラム(シリカゲル:酢酸エチル/シクロヘキサン、2/1)で分 粒得製すると、低極性の留分の16-メチル-15-エピ-2.5,6.7-サトラノル-4-オキサ-18,18,19,19-チトラアヒドロ-4.8-インターm-フエニレンPGI2メチルエステル(収置715 刷が1.79 mmoと、収取36.4%)及び高低性の設分の16-メナル-2,5,6.7-ナトラノル-4-オキサ-18,18,19,19-チトラアヒドロ-4,8-インターm-フエニレンPGI2メテルエステル(収量689両,1.72 mmoと、収取35.1%)が得られた。これらの得違は以下のデータにより確認した。
16-メナル-2,5,6.7-テトラノル-4-オキサ-18,18,19,19-デトラアヒ

ドロー 4 . B - インターm - フエニレン PGI<sub>2</sub> メ

665cm

NMR(400MHs,CDCL<sub>3</sub>, 6): 0.983, 1.02(3H, d,

J=8.8Hs), 1.7-2.0(4H, m),

1.9-2.2(2H, m), 2.2-2.3(1H,

m).2.3-2.5(1H, m), 2.6-2.7

(1H, m), 2.5-3.1(2H, m),

3.44, 3.45(1H, t, J=8.6Hs),

3.79(3H, s), 3.8-4.0(1H, m),

4.0-4.2(1H, m), 4.72(2H, s),

5.1-5.3(1H, m), 5.5-5.8(2H,

m), 6.6-6.9(3H, m)

MASS (EI法, m/•):400 (M<sup>+</sup>)

高分解館マススペクトル

チルエステル

計算値(C<sub>2.5</sub>H<sub>2.6</sub>O<sub>6</sub>, M<sup>+</sup>) 400.1886
 契測値(M<sup>+</sup>) 400.1892
 16-メナル-15-エピ-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-18,18,19,19
-テトラデヒドロ-4,8-インターm-フエニレンPGI<sub>2</sub> メナルエステル
 m.p. 74.6~78.2℃(再結晶溶解:酢酸エテル/n-ヘキサン,2/1)

IR(KBr法): 3300,2970,2930,1740, 1620,1595,1490,1460, 1435,1380,1280,1265, 1250,1200,1115,1070, 1010,965,890,865,770, 730cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHz.CDC $L_3$ ,  $\theta$ ); 1.00(3H, d, J= 6.8 Hz), 1.6 - 1.8(1 H.m), 1.7 - 1.8(4 H.m), 1.8 - 2.2(3 H)

m), 2.1 - 2.3 (1 H, m), 2.4 - 2.6 (1 H, m), 2.6 - 2.7 (1 H, m), 3.5 2 (1 H, t, J=7.6 Hz), 3.79 (3 H, s), 3.9 - 4.0 (1 H, m), 4.0 - 4.3 (1 H, m), 4.7 2 (2 H, s), 5.1 - 5.3 (1 H, m), 5.6 - 5.8 (2 H, m), 6.7 3 (1 H, d, J=7.2 Hz), 6.7 7 (1 H, t, J=7.2 Hz), 6.8 2 (1 H, d, J=7.2 Hz)

MASS(EI伝, m/•): 400(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算価(C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>.M<sup>+</sup>) 400.1886 実制価(M<sup>+</sup>) 400.1899

# 突施例124

16-メナル-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-18,18,19,19-テトラデ ヒドロ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI<sub>2</sub> (321)

# 特開昭 62-265279 (288)

321

16-メナル-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-18,18,19,19-テトラア ヒドロ-4,8-インタ-m-フエニレン PGI,

メチルエステル(538啊,1.34 mmol)をメ メノール(30 ml)に否かし、氷冷下で撹拌しな がら1規定水銀化ナトリウム水溶液(11 ml, 11 mmol)を加え、盆温で3.5 時間撹拌した。 この反応散液を強縮して、濃縮残後に水(20 ml) を加え、1規定塩酸で中和後、酢酸エチル(50

xd×2回)で抽出し、酢酸エチル暦を水(20xd×1回)及び飽和食塩水(20xd×1回)で洗い、 無水硫酸ナトリウムで乾燥後過糖した。濃縮残液

> (2H.m), 2.4 - 2.6 (1H, m), 3.4 2 (1H, t, J=9.0 Hs), 3.7 -3.8 (1H, m), 3.8 - 4.0 (1H, m), 4.6 4 (2H, •), 4.6 - 4.8 (1H, m), 4.7 - 4.9 (1H, m), 5.0 - 5.1 (1H, m), 5.4 5 (1H, dd, J=8.3, 15.1 Hs), 5.6 - 5.7 (1H, m), 6.6 - 6.8 (3H, m)

MASS(EI 伝.m/・): 3 8 6 (M<sup>+</sup>) 高分解能マススペクトル

> 計算值(C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>.M<sup>+</sup>) 386.1729 契例値(M<sup>+</sup>) 386.1746

# 突施例125

1 6 - メナル - 1 5 - エピ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラノル - 4 - オキサ - 1 8 , 1 8 , 1 9 , 1 9 - ナトラアヒドロ - 4 , 8 - インク・m - フエニレン PGI 2 (322)

を酢酸エナル(2.5 xl)と n - ヘキサン(1 xl) で再結晶すると、白色結晶の1 6 - メナル- 2 ・ 5 、6 、7 - テトラノル - 4 - オキサ- 1 8 、 1 8 、1 9 、1 9 - テトラデヒドロ - 4 、8 - イ ンター m - フエニレン PGI<sub>2</sub> が得られた(収金 4 7 8 xl , 1.2 3 mmol 、収率 9 2 %)。この構 造は以下のテータにより確認した。

m.p. 7 1.3~7 3.2 C ( 再結晶溶媒: 酢酸エチ ル/ n - ヘキサン, 5 / 2 )

NMR(400MHs, DMSO, 0): 0.92(3H, d, J=6.8Hs), 1.5-1.7(1H, m), 1.6-1.8(4H, m), 1.8-2.1(1H, m), 2.1-2.4

16-メチル-15-エピ-2.5.6.7テトラノル-4-オヤサ-18.18.19.
19-テトラアヒドロ-4.8-インターm-フェニレン PGI2 メテルエステル(552時,1.38mmol)をメタノール(30以)に耐かし、氷冷下で操件しながら、1規定水酸化ナトリウム水溶液(11.4 元,11.4 mmol)を加え。室温で3時間操件した。この反応超液を最難し、機類残渣に水(20以)を加え、氷冷下で提件しながら1 規定塩酸を加えて中和し、酢酸エチル(50以×2回)で抽出し、酢酸エテル層を水(20以×1回)及び飽和食塩水(20以×1回)で洗い、無

特開昭 62-265279 (289)

水硫酸ナトリウムで乾燥後番縮した。濃縮残骸を酢酸エチル(2.5 ml)で再結晶すると、白色結晶の16-メチル-15-エピ-2,5.6,7-テトラノル-4-オキサ-18,18,18,19,19-テトラデヒドロ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI2が得られた(収食420吋,1.09mme4.収率81.2%)。この構造は以下のデータで確認した。

m.p. 131.8~133.5℃ (再結晶母族:酢酸エチル) IR(KBr 法): 3380,2960,2930,1740.

> 1705.1620.1590.1485. 1460.1425.1370.1320. 1280.1270.1195.1125.

855,790,775,735cm

1.6 - 1.8 (4H, m), 1.8 - 2.1 (1H,

NMR(400 MHs, DMSO, 3): 0.896, 0.914(3H,
d, J=7.3Hs), 1.5-1.7(1H.m),

O COOMe
O COOMe
O COOMe
O COOMe
O COOM
O COOM
O O

16-メチル-13-オキソ-20a-ホモ2.5.6.7-テトラノル-6-オキサ-18,
18.19.19-テトラアヒドロ-4,8-インタ-m-フェコレン POI2 メチルエステル。
11-ベンソアート(1.888,3.73 mmoL)
をメタノール(100%) に存かし、提押しなが
ち三塩化セリウム(1.688,4.5 mmoL)を加
えて沿かした。この混合溶液を-10 でに冷却し、
提押しながら水気化ホウ素ナトリウム(55.2 mg。
1.49 mmoL)をゆつくり加え、20分間設件し
た。この反応混合物を0でにもどし、均和設業水
エナトリウム水砂板(15%)を加え、戸道後庁

m). 2.1 - 2.4 (2H, m). 2.4 - 2.6 (1H, m), 3.4 2 (1H, t, Jm9Ht). 3.6 - 3.8 (1H, m), 3.8 - 4.0 (1H, m), 4.6 4 (2H, t), 4.7 - 4.8 (1H, m), 4.8 - 4.9 (1H, m), 5.0 - 5.2 (1H, m), 5.4 - 5.5 (1H, m), 5.6 - 5.7 (1H, m), 6.6 - 6.9 (3H, m)

MASS(EI 法,m/•):386(M<sup>†</sup>) 高分別能マススペクトル

> 計算值(C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>,M<sup>+</sup>) 386.1729 実別値(M<sup>+</sup>) 386.1751

### 突施例126

16-メナル-20s-ホモ-2,5,6,7
-ナトラノル-4-オキサ-18,18,19,
19-ナトラアヒドロ-4,8-インタ-m-フ
エニレンPGI<sub>2</sub> メナルエステル (323) とその15
- エピ体 (324)

液を通縮した。操縮強液に水(20以)を加え、 酢酸エテル(50 M×2回)で抽出し、酢酸エテ ル暦を水(20m8×1回)及び熱和食塩水(20 W×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後 湯掘すると、油状物(1.783)が得られた。と の曲状物をアルゴン雰囲気下で無水メタノール (80㎡) に落かし、ナトリウムメトキシドメダ ノール潜放(5.22N, 0.2ml, 1.04 mmo4) を加え、資温で14時間提拌した。との反応裕板 に昨虚を加えて中和し、濃縮した。濃縮改変に水 (20 ml)を加え、酢酸エチル(50 ml×2回) で抽出し酢酸エナル層を水(20××1回)及び 塩和食塩水(20××1回)で売い、無水硫酸ナ トリウムで乾燥後機縮した。濃縮残渣をメルク社 のローパーカラム(シリカゲル:酢酸エナル/シ クロヘキサン、3/1)で分離構製すると、低極 性の個分の16・メナル・15・エピ・20a・ ホモ-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ

### 特開昭62-265279 (290)

1 6 - メテル - 2 0 a - ホモ - 2 , 5 . 6 . 7 - テトラノル - 4 - オキサ - 1 8 . 1 8 . 1 9 , 1 9 - テトラアヒ ドロ - 4 . 8 - インタ - m - フエニレン PGI 2 メテルエステル

IR(液與法): 3450,2970,2930,1745, 1660,1615,1590,1490, 1460,1440,1330,1290, 1245,1195,1115,1040,

ンタ・m・フエニレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル m.p. 90.2~91.3℃( 再結晶溶膜: 酢酸エチル / a - ヘキサン . 3 / 2 )

IR (KBr 差): 3490,2960,2920,1705, 1615.1590.1490,1470, 1430.1380,1330.1285, 1270,1255,1200,1190, 1165.1115.1070.1010, 980.950.850.805.760,

NMR(400MHs.CDCL<sub>3</sub>.6): 1.02(3H.d.J=6.8

Hs).1.13(3H.t.J=7.3Hs),

1.7-1.9(2H.m).1.9-2.4(6H,

m).2.5-2.7(2H.m).3.52,

3.53(1H.t.J=8.2Hs).3.79

(3H.s).3.9-4.0(1H.m),

4.1-4.4(1H.m).4.73(2H.s),

5.1-5.3(1H.m).5.6-5.8(2H,

970,865,765,730.690cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs,CDCL<sub>1</sub>,6):1.00,1.03(3H.d,

J=6.8Hs),1.12.1.13(3H.t,

J=7.3Hs),1.7-1.9(1H.m),

1.9-2.3(5H.m),2.3-2.5(1H,

m),2.6-3.1(3H.m),3.44,

3.45(1H.t,J=8.8Hs),3.79

(3H.e),3.8-3.95(1H.m),

4.0-4.2(1H.m),4.72(2H.e),

5.1-5.3(1H.m),5.5-5.7(2H,

m),6.7-6.9(3H.m)

MASS (EI法, m/e): 414 (M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算值(C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>,M<sup>+</sup>) 414.2042 與關値(M<sup>+</sup>) 414.2042

16-メナル・15-エピ・204-ホモ・2, 5,6,7-テトラノル・4-オキサ・18, 18,19,19-テトラアヒドロ-4,8-4

m).6.7-6.9(3H.m)

MASS(EI 法, m/+):414(M+)

元素分析值

計算値(C24H30O4として) 実別値

C(%) 69.54

8 9.5 5

H(%) 7.30

7.33

実施例127

1 6 - メナル・20 a - ホモ・2 . 5 , 6 . 7
- テトラノル・4 - オキサ・1 8 . 1 8 , 1 9 .
1 9 - テトラアヒドロ・4 . 8 - インタ・m - フ

エニレン PGI<sub>2</sub>(3<u>2</u>5)

16-メナル-20 a - ホモ-2,5,6,7

特開昭62-265279 (291)

テトラノルー4-オヤサ-18,18,19. 19-ナトラデヒドロ・4.8-インターローフ エニレン PGI, メナルエステル(350g, \* 0.844 mme L ) をメメノール ( 80 H ) に母か し、氷冷下で撹拌しながら0.725規定水酸化ナ トリウム水溶液(9.3 M. 6.8 mmol)を加え、 宝温で2時間提押した。との反応溶液を機縮して 水(20 叫)を加え、1規定塩酸で中和し、酢酸 エチル (50 配×2 回)で抽出し、酢酸エチル層 を水(20×1回)及び飽和食塩水(20×× 1回)で洗い、無水値酸ナトリウムで乾燥後最超 した。 濃組残骸を酢酸エチル (2 2 2 )と n - ヘキ サン(124)で再結晶すると、白色結晶の16-メナル-20a-ホモ-2,5,6,7-ナトラ ノル・4・オやサー18,18,19,19-ナ トラデヒドロ・4、8・インタ・皿・フエニレン PGI, が得られた(収益327時,0.82 mmo4, 収率97.2%)。この構造は以下のデータにより

MASS(EI 法, m / o ) : 4 0 0 (M<sup>+</sup>) 高分解能マススペクトル

> 計算値(C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>,M<sup>+</sup>) 400.1886 契側値(M<sup>+</sup>) 400.1910

奖施例128

16-メチル-15-エピ-20a-ホモ2.5,8,7-テトラノル-4-オキサ-18,
18,19,19-テトラアヒドロ-4,8-インタ・m-フェニレン PGI<sub>2</sub>(326)

1 6 - メナル - 1 5 - エピ - 2 0 a - ホモ 2 , 5 , 6 , 7 - テトラノル - 4 - オキサ - 1 8 ,
1 8 , 1 9 , 1 9 - ナトラアヒドロ - 4 , 8 - イ

m.p. 123.8~125.5℃(再結晶形態:酢級エチ

ル/ェーヘキサン、2/1)

確認した。

IR(KBr 法): 3420,2970,2930,1730, 1610,1585,1480,1450, 1430,1370,1280,1250,

1190.1160.1110.1010.

965,940,855,785,755,

730 cm - 1

NMR (400 MHs.DMSO.8): 0.92.0.93 (3H.d.

 $J = 6.8 \, \text{H} \, \text{s}$  ), 1.05, 1.06 (3 H.

t, J=7.3Hs), 1.5-1.8(2H,m),

1.9 - 2.4 (5H, m), 2.4 - 2.6 (1H,

m).3.42(1H,t.J=8.8H1),

3.6-4.0 (2H.m), 4.64 (2H.a),

4.6-4.9 (2H,m).5.08 (1H,q,

J=7.3 Hs), 5.4-5.5(1 H, m),

5.6 - 5.7 (1H.m), 6.7.1 (3H. .)

ンターローフエニレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル (358 19,0.86 mmod )をメタノールに潜かし、氷冷 下で撹拌しながら、0.725娘症水成化ナトリウ △水形液(9.5 M . 6.9 mm e l )を加え、宜温で 1.5 時間撹拌した。との反応層板を循確して、水 を(20私)加え、氷骨下で撹拌したがら1規定 塩酸で中和し、酢酸エチル(50m/×2回)で抽 出し、酢酸エテル層を水(20××1回)及び飲 和食塩水(20M×1回)で洗い、無水硫酸ナト リウムで乾燥後濃縮した。濃縮残値を酢酸エテル (3 11)とローヘキサン(1.5 11)で再始品する と、白色紺晶の16-メナル-15-エピ-20a - ホモー2.5,6,7-テトラノルー4-オキ サー18,18,19,19-テトラデヒドロー 4,8-インタ・m-フエニレン PGI。が得られ た(収益332m, 0.81 mmoL, 収率93.2%)。 との構造は以下のアータにより確認した。

# 特開昭62-265279 (292)

400.1903

(以下杂白)

MASS(EI 法, m/·):400(M+)

計算值(C24H28O4,M+) 400.1886

高分解能マススペクトル

実砌値 (M<sup>+</sup>)

m.p. 1 2 5.2~1 2 6.2 C (再結晶溶錐:酢酸

 $x+\nu/n-\gamma+\nu$ , 2/1)

IR (KBr 法): 3370.2970,2930,1740,

1710,1620.1590,1485.

1460,1425,1370,1320.

1285.1270.1195,1165.

1125,1065,1025,1010.

965,935.885,855,795.

775.735cm-1

NMR(400 MHz.DMSO. 8): U.91, 0.92(3H.d.

J=8.7H:),1.05(3H.t.J=

7.3H = ) . 1.5 = 1.8 (2H . m) .

1.8 - 2.4 (5H.m). 2.4 - 2.6 (1H.

m),3.42(1H,t,J=9.0Hs).

3.6 - 4.0 (2H, m), 4.63 (2H, a),

4.6 - 5.0 (2H, m), 5.08 (1H, q.

J=7.5 H = ), 5.4-5.5 (1 H .m),

5.6 - 5.7 (1 H, m), 6.7 - 6.9 (3 H, m)

### 突她例129

16,16-214-2,5,6,7-+1

**ラノルー4ーオヤサー18,18,19,19**-

ナトラアヒドロー4,8-インターローフエニレ

ンPG12 メナルエステル (327)とその15-エピ

体 (328)

16,16-ジメチル-15-オキソ-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-18,18,19,19-テトラアヒドロ-4,8-インターm-フエニレンPGI2メチルエステル、11-アセタート(1.858,4.07 mmol)をメタノール(70 ml)に密かし、授件したがら三塩化セリウ

ム ( 1.838, 4.91 mmol)を加え、耐かした。 との混合器液を-10℃に冷却し、撹拌しながら さらに水素化ホウ素ナトリウム(75.8四,2.0 mmol)をゆつくり加え、そのまま20分間挽挫し た。この反応治液を0℃にもどし、終和炭酸水渠 ナトリウム水稻粮(15m)を加え、炉過後、炉 液を溢剤した。濃潤型液に水(20㎡)を加え、 酢穣エチル(50៧×2回)で抽出し、酢酸エチ ル層を水(20××1回)及び飽和食塩水(20 ul×1回)で洗い、無水硫銀ナトリウムで乾燥後、 連絡すると抽状物(1.858)が得られた。次に との油状物をアルゴン芬朗気下で無水メタノール (6048) に浴かし、ナトリウムメトキシドメタ ノール容赦( 0.1 3 3 Ml , 0.6 9 mmol)を加え、 嵐温で14時間抄拌した。との反応溶液に酢酸を 加えて中和し、後脳した。緩脳残骸に水(20al) を加え、酢酸エチル(50៧×2回)で抽出し、 節似エチル層を水(20 M×1回)及び起和大塩

# 特開昭62-265279 (293)

水(20×1回)で洗い、無水硫敏ナトリウム で乾燥後、機稲した。機稲残液をメルク社ローバ ーカラム(シリカケル;酢酸エチル/シクロヘキ サン,2/1)で分離精製すると、低極性の留分の 16,16-ジメナル-15-エピー2,5,6, 7-テトラノル・4-オキサ-18,18,19, 19-テトラデヒドロ-4,8-インチ-m-フ エニレン POI。メチルエステル(収量584号。 1.41 mmoと,収率40.8%)及び16,16-**ジメテル-2,5,6,7・テトラノル-4-オ** キサ-18,18,19,19-テトラデヒドロ-4 , 8 - インターm - フエニレン PGI, メテルエ ステル(収益668号,1.61 mmol,収容46.5 **ま)が待られた。とれらの構造は以下のデータに** より確認した。 16,16-21+22,5.6,7-7-9

ノルー4-オキサー18,18,19,19-テトラデヒドロー

4.8-インターm・フエニレンPGI,メチルエステル

m.p. 115.0~115.1℃(再結晶符座: 酢銀エチル/n - ヘキサン,1/1)

NMR(400 MHz.CDC $Z_3$ ,  $\delta$ ): 0.9 6 9 (3 H, z), 0.9 72 (3 H, z), 1.8 0 (3 H, t,  $J \approx 2.7$  Hz), 2.0 - 2.5 (3 H, m), 2.4 - 2.5 (2 H, m), 2.6 - 2.7 5 (2 H, m), 3.4 7 (1 H, t  $\approx J = 8.5$  Hz), 3.7 9 (3 H, z), 3.8 5 - 4.0 5 (2 H, m), 4.7 2 (2 H, z), 5.1 5 - 5.2 5 (1 H, m), 5.6 -

730,710,570,660cm<sup>-1</sup>

5.7 (2H,m), 6.7 - 6.8 (3H,m)

MASS (EI 法, m/e):414 (M+)

### 元常分析值

C(多) 69.54 69.49 H(多) 7.30 7.34 16.16-ジメテル-15-エピ-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ・18,18,19, 19-テトラアヒドロ-4,8-インターm-フ エニレンPGI2 メテルエステル

計算價(C24H3nO4として) 実例値

m.p. 99.0~99.5℃( 腎結晶溶媒: 酢酸 エテル/ n - ヘキサン , 3/4 )

IR(KBr法): 3470,2950,2920,1740, 1695,1615,1585,1485, 1460,1430,1380,1325, 1275,1190,1110,1065, 1030,1005,970,950,865, 800,760,725cm<sup>-1</sup>

NMR (400 MHz.CDC $L_3$ ,  $\delta$ ): 0.9 7 5 (6H.s), 1.8 1 (3H.t.J=2.5Hz), 1.7 5 - 1.8 5 (1H,m), 1.95-2.3(4H,m), 2.5-2.7(2H,m), 3.53(1H,t, J=8.3Hx), 3.79(3H,a), 3.9-4.1(2H,m), 4.73(2H,a), 5.1-5.3(1H,m), 5.7-5.8(2H,m).

MASS(EI法, m/.): 414 (M+)

# 元素分析值

> PGI, (329)

計算値(C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>として) 実測値
C(ダ) 69.5 4 69.5 8
H(ダ) 7.3 0 7.3 9

実施例130

16,16-ジメナル-2,5,6,7-ナト

フノル-4-オキサ-18,18,19,19テトラアヒドロ-4,8-インタ-m-フエニレ

6.7 - 6.9 (3H.m)

### 特開昭62-265279 (294)

16.16-ジメチル-2.5.6.7-テトラノル-4-オキサ-18.18.19.19ナトラデヒドロ-4.8-インターローフエニレンPGI2メチルエステル(365必,0.882mmoL)をメタノール(40 M) 化裕かし、氷冷下で提押しながら、1 热定水酸化ナトリウム水溶液(7 M,7 mmoL)を加え、整温で1時間検押した。この反応溶液を過酬して水(20 M)を加え、1 規定塩酸で中和して酢酸エチル(50 M×2回)で抽出し、酢酸エチル層を水(20 M×1回)及び飽和 大塚水(20 M×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後酸粒すると抽状物の16.16-ジ

J=16.6 H ±) . 4.71 (1 H . d . J=
16.6 H ±) . 5.1 - 5.25 (1 H . m) .
5.6 - 5.7 (2 H . m) . 6.7 - 6.85 (3 H .
m)

MASS ( E1法, m/e ):400(M+)

高分旃能マススペクトル

計算值 (C23H28O6,M+) 400.1886

**尖削値** (M<sup>+</sup>)

400.1884

### **奖范例131**

16,16-ジメナル-15-エピ-2,5,
6.7-テトラノル-4-オキサ-18,18,
19,19-テトラアヒドロ-4,8-インター
m-フエニレンPGI,(330)

メナル-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-18,18,19-,19-テトラアヒドロー4,8-インタ-m-フエニレンPGI<sub>2</sub>が得られた(収載345号,0.86mme4,収率97.8%)。 との構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 78.3~79.5℃(再結晶溶媒: 酢酸エテル/n-ヘキサン,1/1)

IR(KBr法): 3400.3010.2960.1730. 1615.1590.1480.1455. 1430.1280.1210.1185. 1110.1020.970.855. 750.665cm<sup>-1</sup>

NMR (400 MHs.CDCL<sub>5</sub>, 3): 0.96 (6 H, s), 1.80 (3 H, t, J= 2.4 Hs), 1.95 - 2.25 (3 H, m), 2.4 - 2.5 (1 H, m), 2.55 - 2.65 (1 H, m), 3.46 (1 H, t, J= 8.3 Hs), 3.5 - 3.9 (2 H, m), 3.9 - 4.1 (2 H, m), 4.65 (1 H, d)

16,16-ジメナル-15-エピ-2,5, 6,7-ナトラノル・4-オヤサ・18,18, 19,19-テトラアヒドロー4,8-インター ш - フェニレン PGI<sub>2</sub> メナルエスナル(3 4 0 M), 0.82 mmol)をメタノール(40 Nl) に裕かし、 氷冷下で操控しながら1 規定水酸化ナトリウェ水 格赦(5 M,5 mmol)を加え、室園で1時間攪拌 した。この反応裕液を強縮して、水(20~)を 加え、氷冷下で提拌しながら、1規定塩酸で中和 し、酢酸エチル(50al×2回)で抽出し、酢酸 エテル脂を水(20g×1回)及び飽和食塩水 (20g6×1回)で洗い、無水硫酸ナトリクムで 乾燥後、微縮した。改縮改液を酢酸エテル(146) とn‐ヘキサン(1g4)で再結晶すると、白色腔 品の16、16-ジメテル-15-エピ-2、5、 6,7-テトラノル・4-オキサー18,18, 19,19-テトラデヒドロー4,8-インター m·フエニレンPGI2が得られた(収量280g,

特開昭62-265279 (295)

0.7 mmo4,収率8 5.4 多)。この構造は以下のデータにより強認した。

m.p. 66.0~67.2℃ ( 再結晶溶鉄: 酢酸エチルノ ョ - ヘキサン , 1 / 1 )

IR(KBr法): 3450.2960,2920,1730.

1685,1615,1590,1480,

1460,1430,1370,1275,

1185.1110.1070.1025.

970,950,890,855,830,

795.760.725 cm 1

NMR (400 MHs. DMSO . 8): 0.86 (3H. a) . 0.88

(3H, a), 1.65-1.8(4H, m).

2.0 - 2.3 (  $3 \, \text{H \cdot m}$  ) ,  $2.4 \, 5 - 2.6$  (  $1 \, \text{H}$  ,

m),3.43(1H,t,J=9.0Hz),

3.65-3.8(2H.m), 4.64(2H,

a),4.65-4.85(2H.m),5.0-

5.15(1H,m), 5.52(1H,dd,

J-6.6,15.6Hs),5.85(1H,dd,

J=7.8,15.6Hs),6.65-6.8(3H,m)

MASS(EI法, m/+): 400 (M+)

元素分析值

計算値(C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>として) 実御値

C(\$) 68.98

6 8.6 3

H(≸)

7.05

7.10

**実施例132** 

16,16-V/+N-20 a, 20 b,

20 c, 20 d - テトラホモ - 2, 5, 6,

7 - テトラノル - 4 - オキサ - 18 , 18 ,

19,19-テトラアヒドロ・4,8-イン

ターm-フェニレン PGI2メナルエステル(331)

およびその15-エピ体(332)

16,16-ジメナル・15-オキソ・20a,
20b,20c,20d-テトラホモ・2.5,
6,7-テトラノル・4-オ中サ・18,18,
19,19-テトラアヒドロ・4,8-インター
m-フエニレンPGI2メテルエステル・11-ペ
ンプアート(232418,418 mmol)をメタノール(50 ml) に耐かし、三塩化セリウム・7水和
物(1.55748,4.18 mmol)を加えて耐かし、
-10 でで操拌している中へ、水気化ホウスナト
リウム(52.7%,1.25 mmol)を加えて10分
間撹拌した。反応混合物に水(30 ml)を加え、

配)で洗い、ろ液を機能した後段値を酢酸エテル(30配×3)で抽出した。有機脂を合わせて水(100配)、配和食塩水(100配)で洗い、無水弧像ナトリウム(30g)で乾燥した後機器すると2.5501gの油状物が得られた。

次にこの油状物をペンセン(10ml×2)で共 辨板繰した後無水メタノール(15ml)を加えて 溜かし、5.22 焦定のナトリウムメトキシド(0.24 ml、1.25 mmol)を加え、アルゴン気低下空温で 一夜機神した。及応混合物に酢酸(0.4 ml)を加 え、鰻脳した砂残膏に水(15ml)を加えて酢酸 エテル(15ml×3)で抽出した。有機層を合わ せて水(50ml)、短和食塩水(50ml)で洗い、 無水焼酸ナトリウム(20g)で乾燥した慢酸脂 すると20014gの油状物が得られた。との油状 物をカラムクロマトグラフィー(シリカケル;酢 欧エテル/シクロヘキサン、3:1)によつて精 数すると、始めに低低性の16、16・ジメテル・

# 特開昭62-265279 (296)

15-xe-20a,20b,20c.20d-テトラホモー2,5,6,7~テトラノル・4~ オキサー18,18,19,19-テトラアヒド ロー4 , 8 - インターm・フエニレン PGI<sub>2</sub> メチ ルエステル (884.1 mg, 1.95 mmoと)が47 % の収率で得られた。とれを酢酸エチルノシクロへ キサン(3:2)から再結晶すると無色針状晶が 得られた。祝いて高極性の貿分から16,16-ンメナル-20 m , 20 h , 20 c , 20 d - テ トラホモー2,5,6,7~テトラノル・4~ォ +サ-18,18,19 19-テトラデヒドロ-4 , 8 - インタ・m - フエニレン PGI, メテルエ ステル(888.5号, 1.96 tumol)が47分の収 串で得られた。これを酢酸エテルノックロヘキサ ン(3:2)から再結晶すると無色針状晶が得ら れた。これらの構造は以下のデータにより確認し t.

> t.J=8.3 Hz), 3.7 9 (3 H. 6), 3.9 0 - 4.0 1 (1 H. m), 4.0 2 - 4.0 7 (1 H. m), 4.7 3 (2 H. 6), 5.1 8 -5.2 5 (1 H. m), 5.5 5 - 5.7 4 (2 H. m), 6.7 2 - 6.8 3 (3 H. m)

MASS(EI法,m/•):470(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算値(C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>,M<sup>+</sup>) 470.2668 実制値(M<sup>+</sup>) 470.2649 16,16-ジメテル-15-エピ-20 a, 20b,20c,20d-テトラホモ-2,5, 6,7-テトラノル-4-オキサ-18,18, 19,19-テトラアヒドロ-4,8-インター m-フエニレンPGI<sub>2</sub>メテルエステル m.p.:83-84℃

IR(KBr法): 3480,2950,2910,2870, 2803,1699,1619,1584. 1482,1461,1425,1391, 16,16-ジメナル-20a,20b,20e,
20d-テトラホモ-2,5,6,7-テトラン
ル-4-オキサ-18,18,19,19-テト
ラデヒドロ-4,8-インタ-m-フエニレン
PGI<sub>2</sub>メナルエステル
m.p.:76℃
IR(KBr法):3310,2951,2915,2855,
1755,1612,1585,1482,

1755,1612,1585,1482,
1460,1425,1371,1295,
1205.1185.1118,1083,
1065,1025,994,971,944,
892.861,832,781,752,721,
681,603cm<sup>-1</sup>

NMR (400 MHs, CDC23.8): 0.88-0.92(3H, m),

0.98(3H, s), 0.99(3H, s),

1.28-1.63(7H, m), 2.02-2.88

(6H, m), 2.47-2.53(1H, m),

2.61-2.70(1H, m), 3.50(1H.

1380,1323,1301,1281,
1264,1201,1163,1104,
1063,1030,1002,984,
950,890,866,832,802,
764,722,704,614cm<sup>-1</sup>

NMR (400 MHz.CDC2<sub>8</sub>, 8): 0.88-0.92(3H, m),
0.98.(6H.a), 1.25-1.42(4H,
m), 1.45-1.55(2H, m), 1.721.75(1H, m), 1.97-2.01(1H,
m), 2.04-2.29(6H, m), 2.522.59(1H, m), 2.60-2.67(1H,
m), 3.53(1H, t, J=8.3Hz),
3.79(3H, s), 3.93-4.01(1H,
m), 4.05-4.08(1H, m), 4.73
(2H, a), 5.16-5.31(1H, m),
5.68-5.77(2H, m), 6.62-6.86
(3H, m)

MASS(EI 佐, m/+): 470(M+)

### 特開昭62-265279 (297)

高分解能マススペクトル

計算額 (C<sub>28</sub>H<sub>58</sub>O<sub>6</sub>, M<sup>+</sup>) 470.2668

**奥** 製 值 (M+)

470.2657

# **夹施例133**

16,16-リメチル-20 a,20 b,20 c. 20 d-テトラホモ-2,5,6,7-テトラノ ル-4-オキサ-18,18,19,19-テト ラデヒドロ-4,8-4ンタ-m-フエニレン

## PGI<sub>2</sub> (333)

16,16-シメナル-20 a,20 b,20 c, 20 d-ナトラホモ-2,5,6,7-ナトラノ ル-4-オギサ-18,18,19,19-ナト

> 2918,2852,1727,1611, 1584,1480,1457,1426, 1375,1361,1282,1242, 1184,1104,1063,1022, 998,964,940,881,853,

828,785.760.723cm<sup>-1</sup>

NMR (400 MHs, CDCL<sub>3</sub>, 8): 0.88 - 0.91(3 H, m),
0.97(6 H, s), 1.24 - 1.42(4 H,
m), 1.46 - 1.55(2 H, m), 2.02 2.28(5 H, m), 2.45 - 2.53(1 H,
m), 2.57 - 2.67(1 H, m), 2.77 3.39(3 H, 株成い s), 3.46 - 3.50
(1 H, m), 3.92 - 3.99(1 H, m),
401 - 4.05(1 H, m), 4.66(1 H,
d, J=16.1 Hz), 4.73(1 H, d,
J=16.1 Hz), 5.15 - 5.23(1 H, m),
5.61 - 5.71(2 H, m), 6.72 - 6.83

(3H,m)

ラアヒドロー4 , 8 - インターローフエニレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル(227.1号, 0.50 mmo 4) をメタノール(8 al) に器かし、1 規定水敵化ナ トリウム水粉被 ( 2.5 ml, 2.5 mmol)を加え、ア ルゴン気流下室温で3時間提押した。反応温合物 に1 規定塩酸(2.8 ml)を加え、さらに水(10ml) を加えて酢酸エチル(10××3)で抽出した。 有機層を合わせて水(30 al)、飽和食塩水(30 W)で洗い、無水硫酸ナトリウム(15g)で仮 鉄した茯魚前すると1 6 , 1 6 - ジメチル - 20a, 20 b , 20 c , 20 d - ナトラホモー 2 , 5 , 6 , 7 - テトラノル - 4 - オキサ - 18 , 18 , 19,19-ナトラアヒドロ-4,8-インター m - フェニレン PGI<sub>2</sub> (220.8 pg, 0.50 mmo 4) が単一生成物として定量的に得られた。との構造 は以下のアータより確認した。

IR(液凝法): 3375(3700-2200),2951,

MASS(EI法, m/·):456(M<sup>+</sup>)

高分辨能マススペクトル

計算値 (C<sub>27</sub>H<sub>54</sub>O<sub>4</sub>,M<sup>+</sup>) -456.2512

奖训值 (M<sup>+</sup>) 456.2512

# 突炮例134

16,16-ジメナル-15-エピ-20a,
20b,20c,20d-テトラホモ-2,5,
6,7-テトラノル-4-オキサ-18,18,
19,19-テトラアヒドロ-4,8-インター
m-7エニレンPGI<sub>2</sub>(334)

16,16-ジメナル-15-エピ-20 \* .

特開昭62-265279 (298)

20b, 20c, 20d-719 \*\* - 2, 5, 6 , 7 - テトラノル・4 - オ中サ - 18 , 18 , 19,19-チトラデヒドロー4,8-インメー m - フエニレン PGI<sub>2</sub> メナルエスナル(227.3 写 , 0.5 0 mmol)をメタノール(8×1)に浴かし、 1 規定水敏化ナトリウム水路版( 2.5 ml . 2.5 mmo4)を加え、アルゴン気況下富温で3時間提拌 した。反応混合物に1規定塩酸(2.8 ml)を加え、 さらに水(10%)を加えて、酢酸エチル(10 Ad×3)で抽出した。有機層を合わせて水(30 al)、慰和食塩水(30ml)で洗い、無水硫酸ナ トリウム(158)で危嫌した後後縮すると、 16,16-01+N-15-x2-20 a, 20b, 20c, 20d-++ > n=-2,5, 6 , 7 - テトラノル - 4 - オキサ - 18 , 18 , 19,19-ナトラデヒドロー4,8-インター m - フェニレン PGI<sub>2</sub> (221.2mg, 0.50 mmoと) が単一生成物として定量的に得られた。とれを即

> 4.69 (1 H.d.J=16.6 Hz), 4.7 4 (1 H.d.J=16.6 Hz), 5.22-5.28 (1 H.m), 5.68-5.77 (2 H.m),

MASS(EI在,m/e): 466(M+)

高分解能マススペクトル

計算値(C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>O<sub>0</sub>,M<sup>+</sup>) 456.2512 実砌値(M<sup>+</sup>) 456.2485

6.74~6.88(3H,m)

(以下余白)

酸エテル/シクロヘキサン(1:3)から再結晶 すると無色針状晶が得られた。この構造は以下の データより強認した。

m.p.:63-65°C

IR(KBr法): 3428(3725-2250).2952,
2925.2854,1740.1619,
1586,1483.1461,1432,
1377,1361,1283,1257,
1199,1108,1022,966,
945.861.831,800.764,

NMR (400 MHs, CDC 23. d): 0.88-0.92(3H, m),
0.98(6H, a), 1.24-1.42(4H,
m), 1.47-1.56(2H, m), 2.042.27(5H, m), 2.32-2.60(3H,
程広いま), 2.53-2.66(2H, m),
3.53-3.57(1H, m), 3.95-4.03
(1H, m), 4.03-4.07(1H, m),

# 実施例135

16-メチル-2,5,6,7,18,19,
20-ヘプタノル-4-オキサ-13,14-ジ
ヒドロ-4,8-インターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>
メチルエステル(335)

335

25 Mの1ロフラスコへ16-メチル・2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル・4-オ
キサ・4,8-インタ・m・フェニレンPCI<sub>2</sub>メチ
ルエステル(86.1 。 0,0.2 38 mmoを)を入れ、

作政エチル(10 M)で初かした。次に10 f パ
ラジウム・炭栄(40 %)を加え、水業ガスでフ
ラスコ内を世換し、意画、常圧で4 時間水素添加

特開昭62-265279 (299)

1075,1050,1020,1008,

985,958,888,862,847.

835,790,770,748,722,

を行なつた。セライトを用いてろ過してイランクム・炭素を除き、酢酸エテルを減圧留去した。得られた黄色油状物をカラムクロマトグラフィー(メルク社ローパーカラムBタイプ、シクロヘキサン:酢酸エテル=1:2)で精製すると16-メテル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-13,14-ジヒドロー4,8-インターm-フェニレンPGI2メテルエスナル(69町,0.190mmo4)が収率80%で持られた。これをn-ヘキサン/酢酸エテルで再結晶すると白色結晶が得られた。これは以下のデータより構造を確認した。

m.p.: 1 1 0.5 - 1 1 1.5 C

IR(KBr法): 3375,2960,2920,2890, 1750,1610,1585,1485, 1439,1380,1359,1303, 1288,1268,1250,1220, 1190,1180,1115,1090, 710cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHz,CDCL<sub>3</sub>, \$):0.92(3H, 4, J==
1.47Ez);0.95(3H, 4, J==1.47Ez);
1.44-1.60(3H, m);1.62-1.73
(4H, m);2.05-2.08(1H, m);
2.14-2.20(1H, m);2.40-2.46
(1H, m);3.40-3.45(2H, m);

3.7 8 (3H, s): 4.00 - 4.03 (1H,

m);4.68-4.76(2H,m);5.26-

5.30(1H,m);6.71-6.88(3H,

m)

MASS (EI法,m/•):364(M<sup>+</sup>) 高分解能マススペクトル

> 計算値(C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>,M<sup>+</sup>):364.1855 例定値(M<sup>+</sup>) :364.1893

### 疾施例136

18,16-ジメナル-2,5,6,7-テト フノル-4-オキサ-13,14-ジヒドロ-4, 8-インターエーフエニレンPGI2メナルエステル (336)

25 xlの1ロフラスコへ16,16-ジメテル -2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インタ・m-フエニレンPGI<sub>2</sub>メテルエステル (39 xg,0.093 mmoL)を入れ、酢酸エテル (5 xl)で溶かした。次に10 メパラジウム-炭 梁(15 xg)を加え、水果ガスでフラスコ内を埋 換し、室温、常圧で4時間水素添加を行なつた。 セライトを用いてろ過してパラジウム - 炭素を除 き、酢酸エナルを減圧留去した。得られた無色相 状物をカラムクロマトグラフィー(メルク社ロー パーカラムBタイプ、シクロヘキサン:酢酸エテ ルコ1:6)で精製すると16,16-ジメテル -2,5,6,7-テトラノル-4-オキサー 13,14-ジヒドロ-4,8-インターm-フ エエレンPGI2メナルエステル(27.7時,0.066 mmoと)が収塞71まで得られた。この構造は以 下のデータで確認した。

IR (液膜法): 3370,2970,2930,2875,
1740,1620,1611,1595,
1480,1460,1440,1375,
1300,1245,1220,1198,
1100,1045,955,915,850,
845,780,760,730cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs,CDCL<sub>5</sub>, 3):0.86(3H, a);0.88 (3H, a);0.89-0.93(2H, m);

# 特開昭62-265279 (300)

MASS(EI法, m/e):420(M+)

高分解能マススペクトル

計算值(C24H36O6,M+):420.2511

刺定值(M<sup>+</sup>) :420.2536

# 実施例137

16,18~ジメテル-2,5,8,7-テト ラノル-20s-ホモ-4~オキサ~13,14 -ジヒドロ-4,8-インタ-m-フエニレン

PGI2メナルエステル (337)

フィー(メルク社ローパーカラムBタイプ、シクロへ中サン:酢酸エテル=1:2)で精製すると16,16-ジメテル-2,5,6,7-テトラジル-204-ホモ-4-オギサ~13,14-ジェドロ-4,8-インターローフエニレンPCI2メテルエステル(53.7m,0.124mmel)が収率68まで得られた。これの構造は以下のデータより確認した。

IR (被膜法): 3470,2970,2940,2870, 1755,1612,1599,1490, 1465,1440,1375,1300, 1220,1195,1115,960, 915,855,800,730cm<sup>-1</sup>

915,855,800,730 cm<sup>-1</sup>

NMR(400 MHs, CDCL<sub>5</sub>,8):0.86-0.91(9H,m);

1.18-1.32(8H,m);1.40-1.52
(2H,m);1.57(2H,m);1.671.77(2H,m);2.04-2.09(1H,
m);2.15-2.21(1H,m);2.40-

25 配の1ロフラスコへ16,16-ジメナル
-2,6,6,7-ナトラノル-20 a - ホモー
4-オキサー4,8 ~ インターm-フエコレン
PGI 2メナルエステル(79 90,0.183 mmo 2)
を入れ、酢酸エナル(10 配)で紹かした。次に
10 ライラジウムー炭浆(39 90)を加え、水紫
ガスでフラスコ内を置換し、室温、常圧で5時間
水来添加を行なつた。セライトを用いてろ過して
パラジウムー炭素を除き、酢酸エナルを放圧留去
した。得られた無色油状物をカラムクロマトグラ

2.47(1H,m); 3.28-3.31(1H,m); 3.41-3.45(1H,m); 3.78(3H,s); 4.01-4.05(1H,m); 4.67-4.76 (2H,m); 5.26-5.31(1H,m); 6.71-6.88(3H,m);

MASS (EI法, m/·):434(M+)

高分解能マススペクトル

計算值 (C25H58O4,M+):434.2668

砌定值(M<sup>+</sup>)

: 4 3 4.2 8 5 9

### 突施例138

16,16,17-トリメチル-2,5,6,
7,19,20-ヘキサノル-4-オキサ-13,
14-ジヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレ

#### ン PGI<sub>2</sub> メチルエステル (338)

338

特開昭62-265279 (301)

2540107722016,16,17-1 リメテル-2,5,6,7,19,20-ヘヤサ ノル・4・オキサ・4 , 8・インタ・ロ・フエニ レン PGI, メナルエスナル(121.3円, 0.300 mme4 )を入れ、非酸エテル(15%)で紹かし た。次に10メルラジウム-炭梁(39卯)を加 え、水栄ガスでフラスコ内を破損し、緊張、常圧 でも時間水条は加を行なつた。セライトを用いて ろ送してパラジウム・炭巣を除き、酢漿エチルを 雄圧留去した。 得られた無色油状物をカラムクロ マトグラフィー(メルク社ローペーカラム&タイ プ、シクロヘキサン:酢酸エナル四1;2)で精 梨すると16,16,17-トリメナル-2,5. 8,7,19,20-~++/ル-4-オキサー 13,14-9EPn-4,8-498-m-7 エニレン PGI, メナルエスナル (101.4 m, 0.250 mmol)が収率 80 ダで得られた。これをn-へ キサンプ的数エチルで再踏品すると白色結晶が終

られた。とれは以下のテータより構造を収録した。 m.p.:94-95℃

18(收旗法): 3425,2980,2900,2870,

1740.1620,1610,1598,

1438,1462,1450,1422,

1390,1372,1300,1245,

1220,1193,1110,1048,

958,915,854,838,790,

772,734,710,639,610cm<sup>-1</sup>

NMR (400 MHz, CDC 4, 4): 0.76 (3H, a): 0.81-

0.90(9H,m);1.37-1.53(3H,

m);1.67~1.80(3H,m);1.98-

2.06(2H,m);2.14-2.20(1H,

m);2.40-2.46(1H,m);3.41-

3.49(2H,m):3.78(3H,m):

3.95-4.02(1H.m); 4.67-4.76

(2H,m):5.26-8.30(1H,m);

6.71 - 6.88 (3H,m)

MASS(EI法, m/+): 406(M+)

高分解能マススペクトル

計算值 (C25H34O6,M+):406.2355

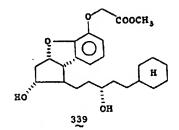
御定値(M<sup>+</sup>) :406.2375

夹施例139

17-シクロヘキシル-2,5,6,7,18, 19,20-ヘプタノル-4-オキサ-13,14

- ソヒドロ - 4 , 8 - インター m - フエニレン

PGI, メナルエステル (339)



2 5 nd の 1 ロフラスコへ 1 7 - シクロヘキシル - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 8 , 1 9 . 2 0 - ヘプタノ ル- 4 - オキサ - 4 , 8 - インターローフエニレ ン PGI, メナルエステル(81.3 PV. 0.189 mme4)を入れ、酢酸エチル(10%)で耐かし た。次に10分ペラジウムー炭糸(34号)を加 え、水梁ガスでフラスコ内を置換し、窓温、常圧 で4時間水素能加を行なつた。セタイトを用いて ろ通してパラジウム・炭菜を除き、酢酸エチルを 減圧留去した。得られた無色油状物をカラムクロ マトグラフイー(メルク社ローパーカラムBタイ プ、シクロヘキサン:酢酸エナル=1:2)で精 数すると17-シクロへキシル-2,5,6,7, 18,19,20-ヘアタノル・4-オキサ-13, 14-ジヒドロー4,8-インターカーフエニレ ン PGI, メチルエステル(58.7 mg, 0.136 m mo4) が収率12月で得られた。これをn-ヘキサン/ 酢酸エチルで再結晶すると白色結晶が得られた。 この構造は以下のデータより確認した。

m.p.: 8 8.5 - 9 0 C

IR(KBr法): 3320,2930,2860,1740,

## 特開昭 62-265279 (302)

1620,1590,1490,1463,
1457;1396,1369,1357,
1300,1282,1250,1222,
2202,1168,1152,1115,
1065,1052,1035,1012,
958,906,870,858,808,
756,722cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs, CDCL<sub>3</sub>, 4):0.38-0.96(2H, m):1.10-1.34(6H, m):1.491.72(13H, m):2.04-2.10(1H, m):2.412.46(1H, m):3.43-3.46(1H, m):3.78
(3H, s):4.00-4.05(1H, m):
4.68-4.76(2H, m):5.25-5.30
(3H, m):6.70-6.87(3H, m)

MASS(EI法, m/o):432(M<sup>+</sup>) 高分済能マススペクトル

前限エナル(12叫)で描かした。次に10分々
ラジウム・段乗(12叫)を加え、水湖ガスでフ
ラスコ内を別掛し、園園、78 圧で3時間水無添加
を行なつた。セライトを用いてる過してパラジウム・投紙を放きで前級エナルを被圧倒去した。 神
られた無色袖状物をカラムクロマトグラフィー
(メルク社ローパーカラム島タイプ,シクロヘキ
サン:酢段エナルニ1:2)で積裂すると16,
16-ジメナル-2,5,6,7-ナトラノルー
4,18-ジオヤサ-13,14-ジェドロ-4。
8-インタ・m・フェニレンPGI2メナルエスナ
ル(64.2叫,0.132mme4)が収率できまて
得られた。

IR (液與法): 3400,2960,2930,2880, 1760,1620,1595,1485, 1465,1440,1390,1295, 1250,1220,1190,1110, 突施例140

16,16-ジメテル-2,5,6,7-テト

フノル-4,18-ジオキサ-13,14-ジヒ

ドロ-4,8-インタ-m-フエニレンPOI2メテ

ルエステル(340)

25 配の1ロフラスコへ16,16-ジメテル - 2,5,6,7-テトラノル-4,18-ジオ キサ-4,8-インタ-n-フエニレンPGI<sub>2</sub>メテ ルエステル(84.7 99,0.201 mmo 4)を入れ、

850,835,770,730cm<sup>-1</sup>

NMR(400MH:,CDC2;,8):0.88(3H,e),0.93
(3H,e);1.18-1.20(3H,m);
1.45-1.75(6H,m);2.01-2.04
(1H,m);2.14-2.20(1H,m);
2.42-2.49(1H,m);3.28-3.35
(2H,m);3.41-3.52(4H,m);
3.78(3H,e);4.10-4.15(1H,m);4.70-4.72(2H,m);5.25-5.30(1H,m);6.71-6.80(2H,m);6.87-6.89(1H,m)

MARS(EI法, m/e):422(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算額(C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>7</sub>,M<sup>+</sup>):4222304 翻定値(M<sup>+</sup>) :4222293

突跑例141

1<u>6,16-ジメナル-2,5,6,7-ナト</u> 9ノル-4,18-ジオキサ-13,14-ジヒ

## ドロー4 、8 - インターローフエニレン PQI<sub>2</sub>(341)

25 Mのフラスコへ16,16-ジメテル-2,5,6,7-テトラノル-4,18-ジメキサー13,14-ジヒドロー4,8-インターローフエニレンPOI2メテルエステル(45 M,0.107mmol)を入れ、メタノール(4 M)で落かし、1規定水酸化ナトリウム水溶液(0.36 M)を加えた。フラスコ内をアルゴンガスで置換した後、盆温で3時間提拌した。メタノールを減圧置去した後、水を3 M加え、1規定塩酸水溶液で出2とし、酢酸エテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水

#### 682 cm 1

NMR (400MH s, CDC L<sub>3</sub>, d): 0.88 (3H, s): 0.93 (3H, s): 1.20 (3H, t, J=6.83Hz): 1.44-1.56 (2H, m): 1.63-1.72 (2H, m): 2.03-2.10 (1H, m): 2.12-2.17 (1H, m): 2.37-2.44 (1H, m): 2.45-2.74 (3H, m): 3.32 (2H, q, J=9.28Hz): 3.42-3.52 (4H, m): 4.03-4.06 (1H, m): 4.66 (2H, dd, J=16.6Hz): 5.25-5.30 (1H, m): 6.72-6.81 (2H, m): 6.89 (1H, d, J=7.33 Hz)

MASS (EI法, m/e):408(M<sup>+</sup>) 高分類能マススペクトル

計算值(C<sub>22</sub>H<sub>52</sub>O<sub>7</sub>,M<sup>+</sup>):408.2148 測定値(M<sup>+</sup>) :408.2178 で洗浄し、ついで無水硫酸ナトリウムで乾燥した 後、酢酸エチルを放圧質去した。16.,16-リ メチル-2,5,6,7-テトラノル-4,18 ージオキサ-13,14-ジェドロ-4,8-イ ンターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>(38,3 m,0.963 mmo-4)を収率90%で得た。これをローヘキサ ン/酢酸エチルで再結晶すると自色結晶が得られ た。この構造は以下のデータより確認した。

m.p.:125-126C

IR(KBr法): 3350,3230,2980,2950,
2920,2900,2880,1725,
1680,1620,1610,1595,
1485,1465,1440,1380,
1365,1325,1305,1285,
1255,1240,1195,1185,
1170,1105,1070,1045,
1020,980,935,895,870,
845,825,795,750,729,

#### 突病例142

16,16-ジメナル-2,5,6,7-ナト ラノル-4,18-ジオキサ-4,8-インタ-=-フエニレンPGI2エテルエステル(342)

342

アルゴンガスで改換した30mの2ロフラスコへ16,16-ジメテル-2,5,6,7-テトラノル-4,18-ジオキサ-4,8-インターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>(63.8 円,0.152 mmol)を入れ、紹水テトラヒドロフラン(7 m)で溶かした。次に氷冷下でトリエテルアミン(0.028 m,0.201 mmol)、クロロギ雲エテル(0.016

特開昭 62-265279 (304)

W,0.168 mmet)を加え、室温に戻し、4時間で注談、編水エタノール(0.046 M,1.52 mmot)を加え、60 cで1 晩慣搾した。冷却後節配エテル(10 M)を加え、処和炭配水ポナトリウム水溶液で洗い、灰に飽和食塩水で洗い、無水溶液ナトリウム水溶液で洗い、灰に飽和食塩水で洗い、無水溶液ナトリウムで乾燥した後、経済を液圧質去した。得られた気色値状物をカラムタロマトグラフィー(メルタ社ローパーカラム8タイプ,シタロマトグラフィー(メルタ社ローパーカラム8タイプ,シタロマトグラフィー(メルタ社ローパーカラム8タイプ,シタロマーン・
16,16-ジメテル-2,5,6,7-テトラノル-4,18-ジメキサ-4,8-インターm-フエニレンPGI。エテルエステル(53.5 m)。0.123 mmot)が収率81 fで得られた。これをローペキサン/作費エテルで再始あすると白色 始品が得られた。これの構造は以下のデータより

m.p. : 9 4.5 - 9 5 C

設した。

IR(KBr法): 3380,3300,2975,2940,

MASS (EI法, m/·):434(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算值 (C24H34O7,M+):434.2304.

湖定位 (M<sup>+</sup>)

: 434.2292

突拍例143

16,16-ジメナル-2,5,6,7-ナトラノル-4,18-ジオキサ-4,8-インターm-フェニレンPGI2 シクロヘキシルメナルエステル (343)

アルコンガスで置換した30%の2口フラスコ

2875,1762,1620,1595,
1495,1470,1450,1440,
1380.1365,1298,1240,
1210,1185,1118,1090,
1070,1045,1025,1005,
989,950,905,895,865,
835,790,780,760,730cm<sup>-1</sup>
NMR(400MHa,CDC23,8):0.92(3H,a):0.95
(3H,a):1.19-1.23(3H,m):
1.28(3H,t,J=7.328z):1.58

1.28(3H, t, J=7.32Hz); 1.58
(2H, 经运公。); 2.05-2.12(1H, m); 2.51-2.56(1H, m); 2.602.67(1H, m); 3.33(2H, 44, J=8.78Hz); 3.46-3.54(3H, m);
3.94-3.99(2H, m); 4.22-4.28
(2H, m); 4.70(2H, s); 5.205.25(1H, m); 5.67-5.69(2H, m); 6.72-6.81(3H, m)

へ16,16-リメナル-2,5,6,7-テト ラノル・4,18-ジオキサー4,8-インター m - フェコレン PGI, (84mg, 0.197 mmoL) を入れ、無水ナトラヒドロフラン(8m)で浴か した。次に氷殆下でトリエテルアミン(0.034 mb, 0.2 3 6 mmo4 )、クロロギ酸エテル (0.02 14, 0.217 mmo 4)を加え、宝弘に戻し、4時 間撹拌後、シクロヘキシルメテルアルコール(0.24 al, 1.97 mmol)を加え、60 でで1 晩漿拌し た。冷却後、酢酸エナル(10%)を加え、飽和 炭酸水素ナトリウム水醇液で洗い、次に飽和食塩· 水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶 媒を滅圧留去した。得られた黄色油状物をカラム クロマトグラフィー(メルク社ローペーカラムB タイプ 。シクロヘキサン:酢酸エチル=1:4) で精製すると16,16-ジメチル-2,5,6, **7-テトラノルー4,18-ジオキサー4,8-**インタ・m・フエニレン PQI, シクロヘキシルメ

特開昭62-265279 (305)

ナルエステル ( 7 5.2 m , 0.1 5 0 m mot ) が収 平 7 6 まで得られた。これをn - ヘキサン/ 酢酸 エナルで再結晶すると白色結晶が得られた。これ は以下のデータより構造を確認した。

m.p.:107-109C

IR(KBr法): 3330,2970,2930,2860,

1758,1678,1620,1596,

1490,1470,1435,1420,

1400,1380,1370,1330,

1303,1280,1260,1240,

1210,1188,1165,1158,

1119,1100,1080,1046,

1039,1031,1010,990,

978,960,910,893,870,

838,790,762,732,700cm<sup>-1</sup>

NMR ( 400 MH  $_{1}$  , CDC  $4_{1}$  , 3 ) : 0.88 - 0.95 ( 8 H , m );

1.1 4 - 1.26 (6 H . m); 1.59 - 1.71

(7H,m); 2.05-2.11(2H,m);

2.51-2.53(1H,m):2.60-2.67 (1H,m):3.28-3.38(2H,m): 3.46-3.53(3H,m):3.95-3.99 (4H,m):4.73(2H,m):5.18-5.24(1H,m):5.67-5.69(2H,m):6.72-6.80(3H,m)

MASS(EI法, m/·):502(M+)

高分解能マススペクトル

計算值 (C29H42O7,M+):502.2937

**剛定値(M<sup>+</sup>)** 

:5022930

(以下余白)

突始例144

16.16-ジメナル-2.5.6.7-ナト ラノル-4.18-ジオキサ-4.8-インター m - フエニレン PGI<sub>2</sub> フルフリルエステル (344)

アルゴンガスで取換した30 4002 ロフラスコへ16,16-ジメチル-2,5,6,7-テトラノル-4,18-ジオギサ-4,8-インターm-フェニレンPGI<sub>2</sub> (84 期,0.207 mmol) を入れ、無水チトラヒドロフラン(8 4 が)で形かした。次に氷冷下でトリエチルアミン(0.035 ab,0.249 mmol),クロロギ波エチル(0.022

配す、0.228 mmol)を加え、電温に戻し3時間 獲律後、アルフリルアルコール(0.18 ml,2.07 mmol)を加え、60℃で1晩批律した。命却後、 酢酸エチル(10 ml)を加え、飽和炭酸水炭ナトリウム水が被で沈い、次に飽和灸塩水で洗い、線 水硫酸ナトリウムで乾燥した後、部盤を減圧留去 した。得られた黄色袖状物をカラムクロマトグラフィー(メルク社ローパーカラムBタイプ、シクロヘキサン:酢酸エチル=1:4)で精製すると 16,16-ジメテル-2,5,6,7-テトラノル-4,18-ジメキサ-4,8-インター面 ーフエニレンPGI2フルフリルエステル(96.5 mg,0.199 mmol)が収率96%で得られた。 これをn-ヘキサンブ酢酸エチルで再結晶すると 白色結晶が得られた。

これの構造は以下のデータより確配した。 m.p.:95.5-96で IR(KBr法):3320.3070.3040.2970.

#### 特開昭62-265279 (308)

2930,2860,1758,1670, 6.36-6.37(1H,m),6.42-6.43 1619,1592,1485,1465, (1H,m),6.70-6.80(3H,m), 1435,1420,1380,1365, 7.42-7.43(1H,m)

1298.1280.1238,1210, MASS(EI 法、m/e):486(M<sup>+</sup>)

1180,1162,1120,1090。 高分解能マススペクトル

1075,1040,1032,1005, 計算値(C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>O<sub>8</sub>,M<sup>+</sup>) 486.2253

985.975.955.905.890, 突倒症(M<sup>+</sup>) 486.2236

730㎝-1 (以下余白)

NMR(400MHs, CDCL<sub>3</sub>, b): 0.92(3H, e), 0.95
(3H, e), 1.21(3H, t, J=7.33
Hs), 1.63(2H, 经広い e), 2.022.09(1H, m), 2.49-2.54(1H, m), 2.59-2.65(1H, m), 3.23
(2H, dd, J=8.79Hs), 3.453.52(3H, m), 3.90-3.96(2H, m), 4.73(2H, e), 5.17-5.22
(3H, m), 5.63-5.71(2H, m),

862,835,790,782,739.

#### 突舱例145

16,16-ジメナル-2,5,6,7-ナト
ラノル-4,18-ジオキサ-4,8-インター
m-フエニレン PGI<sub>2</sub> (1-カルポメトキシエチ
ル)エステル(345)

アルゴンガスで置換した30 NO 2 ロフラスコへ16,16-ジメテル-2,5,6,7-テトラノル-4,18-ジオキサ-4,8-インターm-フェニレン PGI<sub>2</sub> (109.1号,0.269 mmoL)を入れ、無水テトラヒドロフラン(10 nd)で容かした。次に氷冷下でトリエチルアミン

(0.045 mb, 0.322 mmol), クロロヤ酸エ ナル (0.028 ml, 0.296 mmol)を加え、室 進化戻して5時間投枠後、乳酸メナルエステル (0.256 ml, 2.69 mmol) を加え、60 でで 1晩提拌した。冷却後、酢酸エチル(20 al)を 加え、飽和炭酸水業ナトリウム水溶液で洗い。次 に飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥 した役、再媒を波圧留去した。得られた黄色油状 物をカラムクロマトグラフィー(メルク社ローパ ーカラム人タイプ、シクロヘキサン:酢酸エチル □1:4)で精製すると16,16・ジメチルー。 2,5,6,7-テトラノル-4,18-ジオキ サー4 . 8 - インタ・ローフエニレン PGI, ( 1 ・カルポメトキシエテル ) エステル ( 3 5.1 m), 0.071 mmol ) が収率26%で得られた。これ をローヘキサン/エチルエーテルで再結長すると 白色結晶が得られた。

とれの構造は以下のアーメより確認した。

## 特開昭62-265279(307)

m.p.:89.5-90.5C

IR(KBr法): 3330,3270,2980,2940, 2880,1775,1750,1620, 1590,1490,1465,1438. 1380, 1360, 1298, 1280, 1238.1175.1120,1070, 1045,1030,1005,975, 965,950,890,860,850, 835,790,780,760,730cm<sup>-1</sup> NMR (400MHz, CDCLz, 8): 0.92(3H. a), 0.95 (3H, s), 1.20(3H, t, J=7.02 H: ), 1.24 - 1.30 (3H, m), 1.70 (1日、毎広い。),204-2.10(1日, · m),2.34(1H,枢広い。),2.48-254(1H,m), 260-267(1H, m), 3.30(2H, dd, J=8.85Hk), 3.46-3.52(3H.m), 3.74(3H, s.), 3.9 1 - 3.9 7 (1H, m), 4.2 2 -

4.28(2H,m),4.71-4.82(2H, m), 5.19 - 5.24 (1H, m), 5.63-5.71(2H, m), 6.72-6.80(3H, m )

492.2358

MASS(EI法、m/e):492(M+) 高分解能マススペクトル

計算銀 (C26H36O, M+) 492.2359 **御定値 (M<sup>+</sup>)** 

突施例146

16,16-01+2-2,5,6,7-+ ラノル・4,18-ジオキサ・4,8-インタ・ m - フェニレン PGI<sub>2</sub> ペンジルエステル (346)

アルゴンガスで屋換した30㎡の2日フラスコ へ、16,16-ジメナル・2,5,6,7-テ トラノル・4 , 18 - ジオキサ・4 , 8 - インタ - m - 7 x = V > PGI, (70 mg. 0.172 mmol) を入れ、無水テトラヒドロフラン(6%)で帯か した。次に氷冷下でトリエナルアミン(0.029 nb, 0.206 mmoシ)、クロロギ酸エテル(0.018 nl, 0.189 mmol)を加え、宝温に戻して4時 間模拌後、ペンジルアルコール ( 0.184, 1.72 mmo4)を加え、60℃で1晩提押した。冷却後、 **酢酸エチル(10%)を加え、飽和炭酸水業ナト** リウム水溶液で洗い、次に飽和食塩水で洗い、無 水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を製圧貿去 した。得られた黄色油状物をカラムクロマトグラ フィー(メルク社ローパーカラムBタイプ、シク ロヘキサン:酢砂エチルコ1:4)で精製すると 16,16-21+22-2,5,6,7-7+3 ノルー4、18 - ジオキサー4,8 - インターロ

- フエニレン PGI。 ペンジルエステル ( 7 5.2 kg, 0.152 mmoL )が収率88 がで得られた。これ をローヘキサン/酢酸エテルで再給品すると白色 結晶が得られた。との構造は以下のデータより強 級した。

m.p.:74.5-75C

2880,2820,1760,1620, 1590, 1485, 1465, 1435, 1380,1365,1298,1238, 1215, 1180, 1165, 1120, 1090, 1070, 1045, 1035, 1005,985,975,955,905,

IR(KBr 法): 3325,3050.2980,2940,

890.862.835,780,760,

738,730,700cm T1

NMR (400MHs, CDCL3, 8): 0.92 (3H, s), 0.95 (3H.s), 1.19-1.23(3H,m), 1.58(2H, 端広い。), 2.01-2.08

## 特開昭62-265279 (308)

(1H,m), 251-253(1H,m), 2.58 - 2.64 (1H.m). 3.29 (1H. d, J=8.79 Hs), 3.37(1 H, d, J=9.23Hz), 3.46-3.52(3H,m), 3.90 - 3.98 (2H, m), 4.76 (2H, s), 5.15 - 5.22 (3H, m), 5.66 -5.68(2H,m),6.70-6.80(3H, m), 7.32 - 7.37 (5H, m)

高分解能マススペクトル

計算値(C2,H140,M<sup>+</sup>)

496.2461

到定值 (M+)

4962444

#### 夹施例147

16,16-21+2-2.5.6.7-+ ラノル・4,18-ジオキサ-4.8-インター m - フェニレン PCI<sub>2</sub> p - プロモフェナシルエス テル (347)

られた。これをカラムクロマトグラフィー(メル ク社ローパーカラムBタイプ。シクロヘキサン: 酢酸エナル=1:4)で精製すると16,16-**ジメナル・2 , 5 , 6 , 7 - テトラノル・4 , 18** - ジオキサ・4 , 8 - インターm - フェニレン PGI, p- プロモフエナシルエステル(91.1mg, 0.151 mmel )が収率77%で得られた。とれ をn‐ヘキサン/酢酸エチルで再結晶すると白色 結晶が得られた。との構造は以下のデータより盛 認した。

m.p. :103-105C

IR(KBr 法): 3400,2980,2930,2850, 1775.1700.1620,1590, 1485,1460,1445,1420, 1400.1360,1290,1280, 1245,1010,970,895,865, 835,820,800,795,770, 730,710cm-1

OH 347

アルゴンガスで置換した30形の2口フラスコ へ、16,16-シメナル-2,5,6,7-テ トラノル・4 , 18 - ジオキサー4 , 8 - インタ - m - フエニレン PGI, (80 mg, 0.197 mmeL) を入れ、無水ジメナルホルムアセド (3 %)で部 かした。次に氷冷下でトリエチルアミン (0.030 m6, 0.217 mmol )、p - プロモフエナシルブ ロマイド(55%,0.200 mmol)を加え、室 盛で 6 時間提拌した。水を 5 W加え、エチルエー テルで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾 幾した様、辞棋を被圧留去すると無色油状物が得

NMR(400MHz, CDCL3, 8): 0.92(3H, s); 0.95 (3H, m), 1.19 - 1.24 (3H, m). 1.58(2H,幅広い。), 2.06-2.13 (1H,m), 2.54(1H,q,J=7.32 H:), 2.61-2.67(1H.m), 3.33 (2H,dd,J=8.79Hs),3.46-3.5 5 (3 H, m), 3.9 4 - 4.0 0 (2 H, m), 4.88 - 5.00 (2H, m), 5.21 -5.26(1H,m),5.39(2H,a), 5.64 - 5.74 (2H, m), 6.77 - 6.86 (3H, m), 7.64 (2H, d, J=8.79 H: ), 7.76 (2H.d.J=8.79H:)

MASS(EI 法、m/+):602(M+)

高分解能マススペクトル

計算值(C<sub>3 0</sub>H<sub>55</sub>O<sub>8</sub>Br) 6021372

御定値 (M<sup>+</sup>)

6021489

## 特開昭 62-265279 (309)

#### **突始例 1 4 8**

16.16-ジメナル・2.5.6.7-ナト ラノル・4.18-ジオキサ・4.8-インター m - フエニレン PGI, カルギキサミド (348)

アルゴンガスで置換した30㎡の2ロフラスコへ、15,16-ジメテル-2,5,6,7-デトラノル-4,18-ジオキサ-4,8-インター m-フェニレンPGI<sub>2</sub> (80 中,0.197 mmoL)を入れ、無水テトラヒドロフラン(8㎡)で形かした。次に氷冷下でトリエテルアミン(0.25㎡,1.79 mmoL)、クロロギ酸エチル(0.16㎡,

1655,1610,1488,1465,
1392,1355,1290,1197,
1170,1155,1102,1070,
1030,1010,972,945,859,
830,790,763,728cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHx,CDCL<sub>3</sub>, 8): 0.92(3H, s), 0.95
(3H, s), 1.19-1.23(3H, m),
1.76(2H, s), 2.45-2.55(2H,
m), 2.62-2.69(1H, m), 3.34
(2H, 4d, Jm8.79Hz), 3.463.55(3H, m), 3.96-3.98(2H,
m), 4.56(2H, s), 5.19-5.25
(1H, m), 5.50(2H, 超広い。),
5.66-5.68(2H, m), 6.76-6.85
(3H, m)

MASS(EI 法、m/o):405(M<sup>+</sup>) 高分解能マススペクトル

計算值 (C<sub>22</sub>H<sub>51</sub>O<sub>6</sub>N,M<sup>+</sup>) 405.2151

1.68 mm + ん)を加え、寛風に戻して4時間提拌 した。次にアルゴンガスで健換した100元の2 ロフラスコへ液体アンモニア(8㎡)を入れ、 - 3 3 ℃に冷却し、との中へ上記反応液を1 5 分 間で腐下した。同位度で2時間提押した後、液体 アンモニアを除き、創和食塩水(5៧)を加え、 エチルエーテルで3回抽出した。抽出液を悠和食 塩水で洗い、次に無水硫酸ナトリウムで乾燥した 徒、啓媒を滅圧留去し、カラムクロマトダラフィ 一(メルク社ローパーカラムAタイプ。酢酸エチ ル:アセトニトリル=4:1)で精製し、n‐ヘ キサン/酢酸エテルで結晶化させ、16,18~ ジメナル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラノル - 4 , 18 - ジオキサ・4 , 8 - イン タ・m - フェニレン PGI 2 カルポキサミド ( 1 2 mg , 0.0 3 0 mmo L) を収率15%で得た。との構造は以下のテータよ り確認した。

IR( 液膜法): 3340,3200,2980,2880,

**砌定值 (M<sup>+</sup>)** 

40 5.2 1 60

夹拉例149

3-アカルポキシ-3-ヒドロキシメチル20a-ホモ-2,5,6,7-テトラノル-4
-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI<sub>2</sub>
(349)

20 a - ホモ - 2,5,6,7-テトラノル - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フェニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル (95 mg,0.24 mme L) をメタノール (10 ml) に軽かし、この存在に三塩化セリウム・7水和物 (105 mg,0.29 mme L)

を加え、さらに宣復で水染化ホウ素ナトリウム (2909,77 mm ol)をゆつくり加えた。 窒 温で2時間提拌した後に、飽和炭酸水素ナトリウ △水俗液(5型)を加え、微粒した。残渣に酢酸 エテルを加えて声過し、沈殿物を路壁エチルで3 回洗つた。伊赦を合わせて水(20%)、粒和食 塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮 すると96町の残渣が得られた。この残渣をカラ ムクロマトグラフィー (シリカゲル:アセトニト リル/塩化メテレンコ1:1)で精製すると白色 結晶の3-アカルポキシ-3-ヒドロキシメナル - 20a-ホモ-2,5,6,1-テトラノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレン PGI2 ( 6 3 mg , 0.1 7 mmo L ) が 6 9.8 季 Ø 収 率で得られた。この構造は以下のテータにより確 思した。

m.p. 143.5~144℃(酢酸エチルから再結晶) IR(KBr法): 3490,3400,2950,2940,

高分解能マススペクトル

計算値(C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>,M<sup>+</sup>) 376.2250

実測値 (M<sup>+</sup>) 376.2238

**奥施例150** 

3 - デカルポキシ - 3 - ヒドロキシメナル -1 6 - メナル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インタ - m - フェニレン PGI<sub>2</sub>

(350)

16-メチル-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル(75.3 mg,0.19 mmol) 特開昭 62-265279 (310)

2860.1620.1590.1495, 1470.1300.1270.1230. 1200,1170.1100.1080. 990.970.950.910.880.

NMR(400MHz, CDCL<sub>5</sub>, 8): 0.90(3H, t, J=6.8 Hs), 1.2-1.7(10H, m), 2.0
2.1(1H, m), 2.3-2.5(1H, m),

2.43(1H, q, J=8.6Hz), 2.66

(1H, dt, J=7.0, 13.7Hz), 2.7

-2.85(1H, m), 2.9-3.0(1H, m),

3.45(1H, t, J=8.6Hz), 3.85
3.95(3H, m), 4.0-4.1(3H, m),

5.17(1H, ddd, J=5.4, 7.0, 8.6

Hz), 5.5-5.7(2H, m), 6.7-6.85

(3H, m)

560,460cm-1

MASS(EI 法、m/+):376(M+)

をメタノール(38點)に高かし、三塩化セリク ム·7水和物(80.5 mg, 0.22 mmol)を加え て招かし、宣温で模律している中へ水素化ポウ素 ナトリウム (432.44mg, 10.3 mmod)を加 えて1時間45分間提拌した。 皮応退合物に水 (30%)を加えて10分間提拌した後七ライト を用いて吸引ろ通し、酢酸エナル (200私)で 洗い、ろ放を設縮して、強盗を酢酸エチル(30 N/×3)で抽出した。有機層を合わせて水(100 118)、飽和食塩水(10018)で洗い、無水硫酸 ナトリウム(208)で乾燥した径縫組すると、 80.6 町の油状物が得られた。この油状物をカラ ムクロマトグラフィー(シリカゲル:5 メメタノ ール・酢酸エナル)によつて精製すると、3・デ カルポキシー3・ヒドロキシメチル・16・メチ ルー2,5,6,7-テトラノル・4・オキサー 4 , 8 - インターm - フェニレン PGI, (51.3 時). 0.1 4 mmol ) が73 % の収率で得られた。この

特開昭 62-265279 (311)

構造は以下のデータより確認した。

IR(KBr 注):3475,2950,2915.2860, 1619,1588,1485,1453, 1368,1290,1223,1190, 1160,1084,1083,1023,

781,760,721cm<sup>-1</sup>

983,940,895,865,824,

NMR(400MHs,CDC23,3): 0.88-0.97(6H,m),
1.15-1.69(7H,m),2.02-2.11
(1H,m),2.11-2.23(1H,幅広い
a),2.44-2.52(1H,m),2.532.59(1H,幅広い。),2.64-2.72
(1H,m),2.83-2.91(1H,幅広い
a),3.47(1H,t,J=8.30Ha),
3.88-4.01(4H,m),4.11-4.18
(2H,m),5.16-5.22(1H,m),
5.57-5.67(2H,m),6.74-6.85

(3H,m)

ニレン PGI<sub>2</sub> メナルエステル(192.87g, 0.461 mmol )をメタノール(20៧)に海かし、三塩 化セリウム・7水和钠(206.0m)。0.553 mmol )を加えて溶かし、-15℃で接換してい る中に水素化ホウ素ナトリウム(863.4 mg。 19.5 mmo4 )を加えて、2時間提拌した。反応 ' 混合物に水(10 = 1)を加えて溶媒を習去した後 **沈殿をハイフロスーパーセルでろ通し。そのろ彼** を酢酸エチル(20×××)で抽出し、ついで酢 酸エテル層を水(20ml)かよび飽和食塩水 (20 nd)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥径、液焰 すると油状物が得られた。 これをカラムクロマト グラフィー(シリカゲル、酢酸エチル)で分離精 製すると3-アカル出キシー3-ヒドロキシメチ ルー16、16 - ジメチル~2、5、6、7 - テ トラノル・4ーオキサー4,8-インタ・m-フ エニレン PGI ( 1 6 0.4 %) . 0.4 1 1 mmel ) が89.1多の収率で得られた。との構造は以下の

MASS(m/+):376(M+)

高分解能マススペクトル

計算値 (C<sub>22</sub>H<sub>52</sub>O<sub>5</sub>,M<sup>+</sup>) 376.2250

**突刺值 (M<sup>+</sup>)** 

3 7 6.2 2 6 5

夹施例151

3 - デカルポキシ - 3 - ヒドロキシメチル -

16,16-ジメナル・2,5,6,7-テトラ

ノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インタ - m - フエニ

νν POI<sub>2</sub> (3<u>5</u>1)

16,16-ジメケル-2,5,6,7-テト ラノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエ

テータにより確認した。

m.p. 111.0~112.0で(酢酸エチルと n - ヘキサン から再結晶、無色針状結晶)

IR(KBr法): 3480,3350,2955,2930,

2870,1620,1590,1487.

1460,1410.1380,1360,

1284,1193,1163,1098,

1068, 1031, 993, 943, 903,

873,826,783,763,728cm-1

NMR(400MHz,CDC2, 8): 0.80 - 1.10 (9H.m),

1.10 - 1.40 (6H.m). 1.80 - 2.38

(4H, broad m), 2.38-2.55

(1H.m), 2.60 - 2.72 (1H.m).

3.40 - 3.53 (1H.m), 3.78 - 4.00

(4H.m), 4.05-4.20(2H.m),

5.13-5.27 (1H,m), 5.45-5.82

(2H,m),6.68-6.84(3H,m)

MAS8(EI 法、m/+):390(M+)

# 特開昭62-265279 (312)

高分解能マススペクトル

計算値 (C23H34O5,M+)

39 0.2 4 1 1

实测值 (M<sup>+</sup>)

390.2408

## 夹施例 1 5 2

3 - アカルボキシ - 3 - ヒドロキンメチル - 16 , 16 - シメチル - 20 a - ホモ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インタ - m - フエニレン PGI<sub>2</sub> (352)

16,16-ジメチル-20a-ホモ-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-4ン

ニレン PGI<sub>2</sub> (82.4 町, 0.20 mmol) が89 多の収率で得られた。これを酢酸エテル/シタロヘキサン(6:1)で再結晶すると無色針状晶が 得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. :117-117.5℃

IR(KBr法):3475,3350,3048.2947.

2920,2855,1618,1585,

1483,1452,1424,1405,

1378, 1355, 1280, 1224,

1190,1161,1090,1061,

1024,983,940,901,865,

822,778,756.721.623cm<sup>-1</sup>

NMH(400MHs, CDCL1, 8): 0.84 - 0.94 (3H, m),

0.87(3H. a).0.91(3H. a).

1.1 3 - 1.40 (8H.m). 1.58 - 2.26

(3H,幅広い。), 2.02~2.11(1H,

m), 2.40 - 2.55 (1H, m), 2.63 -

タ・m・フェニレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル (984 柳, 0.23 mmol )をメタノール(18以)に辞 かし、三塩化セリウム・7水和物(101.8%。 0.2 7 mmo4 )を加えて夢かし、量温で投撑して いる中へ、水素化ホウ深ナトリウム(271.0%) 6.4 mm o 4 ) を加えて、1時間15分間投押した。 反応混合物に水(20ml)を加えて、10分間提 拌した後、セライトを用いて吸引ろ過し酢酸エチ ル(1004)で洗い、ろ桜を凝縮して、残液を 酢酸エテル(15mg×3)で抽出した。有機層を 合わせて水(50元)、魚和食塩水(50元)で 洗い、無水硫酸ナトリウム(20g)で乾燥した 後週離すると、98.4 30 0油状物が得られた。こ の油状物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲ ル、酢酸エナル)によつて精製すると、3~デカ ルポキシー3 - ヒドロキシメチル - 16;16-リメナル-20a-ホモ-2,5,6,7-ナト ラノル・4 - オキサ・4 , 8 - インターローフェ

2.73(1H,m), 3.43-3.56(1H,m), 3.83-3.99(1H,m), 3.99-4.02(3H,m), 4.10-4.20(2H,m), 5.17-5.28(1H,m), 5.48-5.78(2H,m), 6.72-6.93(3H,m)

MASS(EI 法、m/\*):404(M+)

高分解能マススペクトル

計算値 (C24H56O5,M+) 404.2563

実測値 (M<sup>+</sup>) 404.2572

(以下余白)

#### 特開昭 62-265279 (313)

#### 突施例153

3-アカルポキシ-3-ヒドロキシメテル-17-フェニル-2,5,6,7,18,19, 20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インタ - m-フェニレン PGI<sub>2</sub> (358)

17-フエニル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インターm-フエニレンPGI<sub>2</sub> メテルエステル(120時,0.283mmol)をメタノール(60㎡) に溶かし、提拌しながら三塩化セリウム・7水和物(127時,0.34mmol)を加えて潜かした。

7 3.7%)。この結婚は以下のデータにより確認 した。

m.p 144.6~146.0℃(再結晶溶鉄:酢酸エチ ル/メタノール、30/1)

IR (KBr法): 3470,3030,2930,2870,

1620,1590,1485,1450,

1290,1220,1190,1160,

1090,1070,1030,985,

970,945,900,870,830,

760,725,700cm<sup>-1</sup>

NMR (400 MHz, CDC2<sub>3</sub>, b):1.75-2.1(3H,m),
2.35-2.5(2H,m), 2.6-2.8(4H,
m), 2.9-3.0(1H,m), 3.45(1H,
t, J=8.5Hz), 3.85-4.0(3H,m),
4.1-4.25(3H,m), 5.1-5.2(1H,
m), 5.5-5.7(2H,m), 6.7-6.85
(3H,m), 7.15-7.35(5H,m)

MASS (EI 法, m/o): 396(M+)

との混合溶液に氷冷下で撹拌しながら、水米化ホ ウ黒ナトリウム(725mg , 1 9.2 mmol )を炒 つくり加え、そのまま30分間抜拌した。との反 応码合款に飽和炭酸水梁ナトリウム水溶液(40) 料)を加え、炉増した。沈殿物を酢酸エテル(5 ■×7回)で洗い、炉液を合せて透解した。 機解 表後に水(204)を加え、酢酸エチル(504 ×2回)で抽出し、酢酸エチル膚を水(20×× 1回)及び飽和食塩水(20×1回)で洗い。 無水硫酸ナトリウムで乾燥後機稲した。濃縮投液 をメルタ社のローパーカラム(シリカゲル:アセ トニトリル/塩化メチレン、5/1)で分離積製し た後酢酸エチル(3 M)とメタノール(0.1 M) で再結晶すると白色結晶の3-デカルボキシー3 ーヒドロキシメテル・17 - フエニル・2 . 5 . 6,7,18,19,20-ヘプタブルー4-オ キサー4,8-インターm-フエニレンPGI2が 得られた(収量82.6 mg, 0.2 1 mmo4,収率

高分解能マススペクトル

計算値(C<sub>24</sub>H<sub>2'8</sub>O<sub>5</sub>, M<sup>+</sup>) 396.1937

実側値 (M<sup>+</sup>) 396.1946

突旋例154

3 - アカルボキシ-3 - ヒドロキシメテル-16
-フェノキシ-2,5,6,7,17,18,19,
20-オクタノル-4-オキサ-4,8-インタ
- m - フェニレン PGI<sub>2</sub> (354)

16-フエノキシ-2,5,8,7,17,18. 19,20-オクタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI<sub>2</sub> メテルエステル (42mg,0.99 mmoと)をメタノール(20ml)

特開昭62-265279 (314)

に前かし、提拌しながら三塩化セリウム・7水和 物(52.4%,0.14 mmol)を加えて潜かした。 この迄合密液化氷冷下で撹拌しながら水素化ホウ 来ナトリクム( 49 4 PP , 13 mmol )をゆつく り加え、そのまま30分間提拌した。この反応法 合液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml) を加え、炉造した。沈殿物を酢酸エチル(5 m/X) 5回)で洗い、炉瓶を合せて機箱した。機箱残液 に水(10㎡)を加え、酢酸エナル(50㎡×2° 回)で抽出し、酢酸エテル層を水(20㎡×1回) 及び飽和食塩水(20単×1回)で洗い、無水碗 **駅ナトリウムで乾燥後、透離した。通路機済を酢** 酸エテル(2私)とコーヘキサン(0.5 私)で再 結晶すると、白色結晶の3-デカルポ中シ-3-ヒアロキシメテル・16-フェノキシー2,5, 6,7,17,18,19,20-オクチンルー 4-オキサー4 , 8-インターホーフエニレン PGI<sub>2</sub> が得られた(収量23.6mg,0.062mmoL,

(1H,d,J=4.9Hz),5.62(1H,dd,J=15.4,7.8Hz),5.82(1H,dd,J=15.4,7.8Hz),6.65(1H,t,J=7.6Hz),6.70(1H,d,J=7.6Hz),6.9-7.0(3H,m),7.3(2H,t,J=7.6Hz)

MAS8 (EI 法,m/•): 398 (M<sup>+</sup>) 高分解能マススペクトル

計算值(C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>) 398.1730

央側値 (M<sup>+</sup>) 398.1703

<u> 実施例 1 5 5</u>

3-アカルボキシ-3-ヒドロキシメテル16-メナル-2,5,6,7-ナトラノル-4
-オキサ-18,18,19,19-テトラデヒ
ドロ-4,8-4ンタ-m-フエニレン PGI<sub>2</sub>
(355)

収率 6 2.4%)。 との特達は以下のデータにより 鍵配した。

m-p 145.7~147.2℃(再結晶溶錐:酢酸エテル/a-ヘキサン、4/1)

IR (KBr 法): 3470,2920,2870,1615, 1590,1480,1450,1280. 1240,1185,1085,1030, 965,940,890.870,740, 720,685 cm<sup>-1</sup>

NMR (400 MHx, DMSO-d<sub>4</sub>, b): 1.6-1.8 (1H,m), 2.20(1H,q,J=8.5 Hs), 2.4-2.6(1H,m), 3.40 (1H,t,J=9.0Hs), 3.68(2H, q,J=5.2Hs), 3.7-3.9(1H,m), 3.90(2H,d,J=5.9Hs), 3.97 (2H,t,J=5.2Hs), 4.3-4.5 (1H,m), 4.7-4.9(2H,m), 5.05(1H,q,J=7.3Hs), 5.18

16-メテル-2,5,6,7-ナトラノルー4-オキサ-18,18,19,19-テトラアヒドロ-4,8-インターm-フエニレン PGI2メテルエステル(124脚,0.31mmeL)をメタノール(30 M) に溶かし、撹拌しながら三塩化セリウム・7水和物(171脚,0.46 mmoL)を加えて溶かした。この混合溶液に水冷下で撹拌しながら、水素化ホウ果ナトリウム(517 m)、15.1 mmoL)をゆつくり加え、そのまま30分間撹拌した。この反応混合液に均和炭酸水素ナトリウム水溶液(15 M)を加え、呼吸した。比峻物を酢酸エテル(5 M×5 図)で洗い、呼液を合

## 特開昭62-265279 (315)

せて機稲した漁稲残液に水(10㎡)を加え、酢酸エナル(60㎡×2回)で抽出し、酢酸エナル
層を水(20㎡×1回)及び飽和食塩水(20㎡
×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、 機稲した。機稲残液をメルク社ローパーカラム
(シリカゲル:酢酸エナル:アセトニトリルニ
1:1)で分離精製した後酢酸エナル(1.5㎡)
とカーへキサン(1㎡)で再結晶すると、白色結晶の3ーデカルポキシー3ーヒドロキシメテルー4・オキサー18,18,19,19ーナトラテレー4・オキサー18,18,19,19ーナトラテレドロー4,8ーインターmーフエニレンPGI2が
得られた(収量62㎡,0.167mmeと,収率
53.8%)。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p.106.5~107.8℃(再結晶溶媒:酢酸エテル/n~ヘキサン,3/2)

IR(KBr 法): 3470,3370,2960,2920,

2870,1620,1585,1480, 1450,1380,1290,1185, 1160,1085,1065,1020, 980,890,865,820,760,

NMR(400 MHz, CDCL<sub>3</sub>, 8): 1.01(3H, t, J=
7.1Hz); 1.7-1.9(4H, m); 2.02.2(2H, m); 2.2-2.6(4H, m);
2.6-2.8(2H, m); 3.50(1H, t,
J=8.6Hz); 3.8-4.0(3H, m); 4.04.3(1H, m); 4.06(2H, t, J=
6.8Hz); 5.1-5.3(1H, m); 5.55.8(2H, m); 6.7-6.9(3H, m)

MASS(E1法,m/•):372(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算值(C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>) 372.1934 突測値(M<sup>+</sup>) 372.1931

## **実施例156**

3-アカルポキシ-3-ヒドロキシメナル-16,16-ジメナル-20a,20b,20c,20d-テトラホモ-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-18,18,19,19-テトラデヒドロ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI<sub>2</sub>(356)

356

16,16-ジメテル-201,20b,20c, 20d-テトラホモ-2,5,6,7-テトラノル -4-オキサ-18,18,19,19-テトラ アヒドロ-4,8-4ンタ-m-フエエレンPGI<sub>2</sub>

メチルエステル ( 8 0.6 xg , 0.1 8 mmol) をメ メノール(26耻)に密かし、三塩化セリウム・ 7水和物(86.13刷,0.18 mmo4)を加えて 辞かし、軍旗で投撑している中へ水乗化ホッ果ナ ·トリウム (388.67, 10.3 mmo4)を加えて 45分間提拌した。反応混合物に水(20m8)を 加えて10分間提押した後、セライトを用いて映 引ろ選し、酢酸エチル(100g)で洗い、ろ放 を破縮して、残盗を酢酸エチル(15ml×3)で 抽出した。有機層を合わせて水(50%)的和食 塩水(50%)で洗い、無水磁酸ナトリウム(25 8)で乾燥した後微縮すると64.99の油状物が 得られた。この油状物をカラムクロマトグラフィ 一(ソリカゲル:酢酸エチル)によつて甜菜する と、3~アカルポキシ-3~ヒドロキシメチル-20 a, 20 b, 20 a, 20 d - 7 b 5 m e -2,5,6,7-ナトラノル-4-オキサ-18. 18,19,19-7-7-4,8-4

特開昭62-265279 (316)

ンターm-フェニレンPGI<sub>2</sub>(82.19,0.15 mmoL)が825の収率で得られた。これを酢酸エテル/n-ヘキサン(2:3)で再結晶すると無色針状晶が得られた。この構造は、以下のテータより確認した。

m.p.: 9 1.5 - 9 2 C

IR(KBr法): 3350,2950,2920,2853, 1614,1583,1482,1455, 1372,1280,1189,1160, 1090,1064,1023,999, 965,943,893,869,824, 760,725,696cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs,CDC 2<sub>3</sub>, 3):0.88-0.92(3H,m):0.98(6H,s);1.23-1.42
(4H,m);1.47-1.55(2H,m):
2.02-2.28(5H,m):2.34-2.39
(2H,程広い s);2.45-2.54(1H,m);2.64-2.74(2H,m);3.48-

3.5 2 (1 H, m); 3.8 9 - 4.0 1 (3 H, m); 4.0 1 - 4.0 6 (1 R, m); 4.1 2 - 4.1 7 (2 H, m); 5.1 6 - 5.2 3 (1 H, m); 5.6 5 - 5.7 3 (2 H, m); 6.7 7 - 6.8 3 (3 H, m)

MASS(EI法, m/•):442(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算値 (C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub>,M<sup>+</sup>) 442.2719 実測値 (M<sup>+</sup>) 442.2710

(以下余白)

#### 突 地 例 1 5 7

2.5,6.7-ナトラノル-3,3.4,4 - ナトラアヒドロ-4,8-インタ-m-フエニ レンPGI<sub>2</sub> メナルエステル (357) およびその15 - エピ体 (358)

15-オヤソー2,5,6,7-テトラノルー3,3,4,4-テトラアヒドロー4,8-インターm-フェニレン PGI<sub>2</sub> メナルエステル,11-アセタート(1.35628,3.20 mmoL)をメタノール(20 ml)に答かし、三塩化セリウム・7水和物(1.438,3.84 mmoL)を加えて浴

かし、氷冷下撹拌している中へ、水素化ホウ素ナトリウム(134.5号,3.2 mmol)を加えて5分間撹拌した。反応混合物に水(30 ml)を加えて、酢酸エチル(30 ml)で抽出した。有機層を合わせて水(80 ml)、約和食塩水(80 ml)で洗い、無水硬酸ナトリウム(258)で乾燥した後、機雑すると1.43218の油状物が得られた。

次にこの油状物をペンセン(10 ml×2)で共 沸した後、無水メタクール(15 ml)を加えて商 かし、5.22規定のナトリウムメトキッド(0.025 ml, 0.13 mmod)を加え、アルゴン気流下、 室温 で1時間積押した。反応混合物に酢酸(0.1 ml) を加えて濃縮した後、残渣に水(15 ml)を加え て酢酸エナル(15 ml×3)で抽出した。有機腐 を合わせて水(50 ml)、約和食塩水(50 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウム(20 g)で乾燥し た後、濃縮すると1.30269の抽状物が得られ た。この油状物をカラムクロマトグラフィー(少

#### 特開昭62-265279 (317)

リカゲル: 節酸エナル/シクロヘキサン、3:1)
によつて特製すると、始めに低極性の15-エピー2,5,6,7-テトラノルー3,3,4,4
ーナトラアヒドロー4,8-インターmーフエエレン PGI2 メテルエステル(542.2 却,1.41
mmol )が44の収率で得られた。これを節酸エナル/シクロヘキサン(3:1)から再結晶すると、無色針状晶が得られた。続いて高極性の留分から2,5,6,7-テトラノルー3,3,4,4-テトラアヒドロー4,8-インターmーフエニレン PGI2 メチルエステル(490.1 型,1.27mmol)が40 もの収率で得られた。これを節酸エテル/シクロヘキサン(2:1)から再結晶すると無色針状晶が得られた。これらの構造は以下のアータより確認した。

2,5,6,7-テトラノル-3,3,4,4,
- テトラデヒドロ-4,8-インタ-m-フエニ レンPGI、メテルエステル

Hs), 7.33(1H.d, J=7.33Hs)

MASS(EI法,m/a): 384(M+)

高分解能マススペクトル

計算值 (C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>, M<sup>+</sup>) 384.1972

突 **冽 位 ( M + )** 

384.1964

15-エピ-2,5,6,7-テトラノル-3, ガ 3,4,4-テトラヒドロ-4,8-インターロ -フエニレンPGI,メテルエステル

m.p.: 109-109.5°C

IR(KBr法): 3250.2925.2860.2200.

1699.1602.1583.1439.

1343.1327.1292.1263.

1203.1160.1130.1090.

1062.1050,1020.992.

965.948.893.866.848. 830.780.739.610 cm<sup>-1</sup>

NMR (400 MHz, CDC & 3, 8): 0.88 - 0.98 (3H . m),

1.24-1.48 (5H.m). 1.48-1.63

m.p. ; 103.5 - 104T

IR(KBr法): 3350,2960,2920,2201,

1699, 1603, 1585, 1462,

1439,1324,1292,1260.

1202,1159,1123,1090.

1049,1002,980,961,

939,908,863,828,790,

763,741.610cm

NMR (400MHs, CDC43, 8): 0.88-0.93(3H.m),

1.27 - 1.45 (5H, m), 1.45 - 1.65

(3日,m),1.57-1.87(1日,幅広

- 2.48 (1H.m), 2.62 - 2.70 (1H,

m), 3.83 (3H, a), 3.93

- 3.99(1H,m), 4.12-4.18(1H,

m), 5.17 - 5.30 (1H, m), 5.58 -

5.68(2H,m),6.82(1H,t,J=

7.33 Hz), 7.17 (1 H, 4, J=7.33

(4H,m);1.74-1.78(1H,配広い

a); 2.05-2.13(1H.m); 2.44-

2.52(1H,m); 2.62-2.68(1H,

m);3.50(1H,t,J=8.3Hz);

3.83(3H, s); 3.95-4.03(1H,

m):4.13-4.18(1H,m);5.23-

5.29(1H,m); 5.62-5.71(2H,

m); 6.82(1H,t,J=7.33Hz);

7.20(1H,d,J=7.33Hs):7.32

(1H, t, J=7.33Hs)

MASS(EI 法, m/e): 384(M+)

高分解能マススペクトル

2 , 2

計算值 (C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>, M<sup>+</sup>) 384.1972

突倒住 (M+)

384.1973

**突施例158** 

2,5,6,7-F19/N-3,3,4,4

- テトラテヒドロー 4 . 8 - インターカーフェニ

V POI 2 (359)

## 特開昭 62-265279 (318)

2,5,6,7-テトラノル-3,3,4,4
-ナトラアヒドロ-4,8-インタ-ロ-フエニレンPGI2メナルエステル(224.0 可,0.58
mmol)をメタノール(10 M)に附かし、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(2.9 M)を加え、アルゴン気流下、盆温で一夜攪拌した。反応混合物に1 規定塩酸(4 M)を加え、さらに水(30 M)を加えて酢酸エナル(30 M×3)で抽出した。
有機層を合わせて水(90 M)、飽和食塩水
(90 M)で洗い、無水碗酸ナトリウム(25 M)で乾燥した後機縮すると2,5,6,7-テトラ

m); 5.17-5.23(1H,m); 5.535.63(2H,m); 6.80(1H,t,

J=7.33Hz); 7.13(1H,d,J=
7.33Hz); 7.29(1H,d,J=7.33
Hz)

MASS(EI 法 , m/• ): 326(M+-CO<sub>2</sub>)

高分解能マススペクトル

計算值 (C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>,M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>)326.1881

夹砌值 (M+-CO<sub>2</sub>)

3 2 6.1 8 5 5

実施例159

15-エピー2,5,6,7-テトラノルー3,

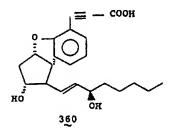
3 , 4 , 4 - テトラデヒドロー 4 , 8 - インター

m - フェニレン PGI 2 (360)

ノル・3,3,4,4-テトラデヒドロ-4,8
-インタ・ローフエニレンPGI<sub>2</sub>(214.1 可,0.58 mmol)が単一生成物として定量的に得られた。この構造は以下のデータより確認した。m.p.: 146.5-147で

IR(KBr 法): 3330(3700-2200).2910.
2860,2201,1720,1660.
1602,1585,1463,1436,
1345,1310,1255,1197,
1088,1068,1050,1030,
968,939,868,846,822,
786,753,740,611cm<sup>-1</sup>

NMR (400MHs, CDC23, 8):0.89-0.96(3H, m); 1.29-1.67(8H, m); 2.32-2.40 (1H, m); 2.62-2.70(1H, m); 3.43(1H, t, J=8.3Hz); 3.83-3.92(1H, m); 4.05-4.12(1H,



15-エピー2,5,6,7-ナトラノルー3,3,4,4-ナトラアヒドロー4,8-インターローフエニレンPGI2メテルエステル(221.2 町,0.58 mmol)をメタノール(9 ml) に附かし、1 規定水酸化ナトリウム(2.88 ml)を加え、アルゴン気流下、室温で一夜撹拌した。反応混合物に1 規定塩酸(4 ml)を加え、さらに水(30 ml)を加えて酢酸エテル(30 ml)を加えて酢酸エテル(30 ml)、約和大塩水(90 ml)、約和大塩水(90 ml)で洗い、無水域酸ナトリウム(25 g)で乾燥した後、酸離すると、15-エピー2,5,

特開昭 62-265279 (319)

8 , 7 - チトラノル - 3 , 3 , 4 , 4 - チトラア ヒドロ - 4 , 8 - インタ - m - フエニレン PGI<sub>2</sub> (213.9 m , 0.5 8 mmol ) が単一生成物とし て足量的に得られた。これを酢酸エチル/シクロ ヘキサン(2:1)で再結晶すると無色針状晶が 得られた。

m.p.: 155-155.5°C

IR(KBr 法):3400(3700-2250),2910,
2860,2200,1670,1603,
1584,1464,1440,1345,
1290,1200,1135,1067,
1050,1017,960,940,
918,899,869,845,783,
765,735cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHz, CDC2;, 5): 0.87-0.95(3H, m); 1.25-1.64(8H, m); 2.03-2.12(1H, m); 2.42-2.50(1H, m); 2.55-2.65 (1H,m); 3.49(1H,t,J=8.3 Hz); 3.92-3.99(1H,m); 4.09 -4.15(1H,m); 5.22-5.38(1H,m); 5.63-5.74(2H,m); 6.80 (1H,t,J=7.33Hz); 7.22(1H,d,J=7.33Hz); 7.22(1H,d,J=7.33Hz); 7.28(1H,d,J=7.33Hz)

MASS(EI 法 , m/•): 326(M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>) 高分解能マススペクトル

計算值 (C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>, M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>) 326.1881 実期額 (M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>) 326.1889

(以下条件)

#### 突旋例160

16,16-ジョナル-2,5,6,7-ナトラノル-3,3,4,4-テトラアヒドロ-4,8-1ンタ-m-フエニレンPGI:メナルエステル(361)かよびその15-エピ体(362)

16,16-ジメナル-15-オキソ-2,5,6,7-テトラノル-3,3,4,4-ナトラデヒドロ-4,8-インターローフエニレン PGI<sub>2</sub> メナルエステル,11-アセタート(400.6 %,0.945 mmol)をメタノール(10 w) に潜かし、三塩化セリウム・7水和物(352.1 m,0.95 mmol)を加えて潜かし、氷冷下境伴して いる中へ水無化ホウ素ナトリウム(11.9 m),
0.28 mmo と)を加えて5分間提择した後、反応
退合物に水(15 ml)を加え、酢酸エチル(15 ml×3)で抽出した。有機層を合わせて水(50 ml)。随和食塩水(50 ml)で洗い、無水低酸ナトリウム(208)で乾燥した後、濃超すると、407.4 mpの抽状物が得られた。

次にこの油状物をペンセン(10××2)で共 得した後、無水メタノール(10×)を加えて溶 かし、5.22規定のナトリウムメトキッド (0.0072×1,0.038mmol)を加え、アル プン気流下、室匯で2時間提伴した。反応退合物 に酢酸(0.01×1)を加えて、磯稲した後、残症 に水(15×1)を加えて酢酸エチル(15×1×3) で抽出した。有優層を合わせて水(50×1)、飽 和支塩水(50×1)で焼い、無水吸酸ナトリウム (25×1)で乾燥した後、磯稲すると374、2 ×1 の油状物が得られた。この油状物をカラムクロマ

## 特開昭62-265279 (320)

トグラフィー(シリカゲル;酢酸エテル/シクロ 16,16-ジメチル-2.5.6.7-テトラ ヘキサン。2:1)によつて精製すると、始めに 低値性の16,16-ジメチル-15-エピー2。 5,6,7~ナトラノルー3,3,4,4ーナト ラデヒドロー4.8 - インターα - フエニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル(153.7mg, 0.40 mmol) が43岁の収率で得られた。これを昨日エチル/ **シクロヘキサン(1:1)で再結晶すると無色針** 状晶が得られた。続いて高値性の習分から16。 16-ジメテル・2,5,6,7-テトラノル・ 3,3,4,4-テトラアヒドロー4,8-イン ターローフエニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル (169.9 **啊,0.44 mmo4) が47 9 の収率で待られた。** これを酢酸エテル/ 8 - ヘキサン(1:2)で再 結晶すると無色針状晶が得られた。これらの構造 は以下のアーメより確認した。

ノル-3,3,4,4-ナトラデヒドロ-4.8 - インターm-フエニレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル m.p.: 145,5 - 146,5 C IR(KBr) 法: 3390,2951,2930,2860. 2210,1718,1602,1588. 1463,1440,1408,1359, 1334,1293,1266,1247, 1200,1100,1070,1045. 1038,1002,967,946,862, 837,795,762,740.680, 6190-1

NMR(400 MHz, CDC&s, 8):0.87(3H, 1); 0.90 (3H, s); 0.90 - 0.95 (3H. m); 1.17-1.36(6H,m); 1.74-1.80(1H, 脳広い ε); 2.03-2.10 (1H.m); 2.22-2.28(1H, 幅広い a); 2.4 2 - 2.4 8 (1H, m); 2.6 3 -

2.72(1H,m); 3.47(1H,t, J= 8.3 Hz); 3.8 3 (3 H, s); 3.8 4 -3.88(1H,m); 3.93 - 3.99(1H,m); 5.22-5.28 (1H.m): 5.60-5.73 (2H, m); 6.82(1H, t, J=7.32 Ha); 7.16(1H, d, J=7.32Ha); 7.32 (1H, t, J=7.32Hz)

MASS (EI 法. m/+):412(M+)

高分解能マススペクトル

計算值(C<sub>25</sub>H<sub>52</sub>O<sub>5</sub>,M<sup>+</sup>) 412.2249

**契測値(M<sup>+</sup>)** 

4 1 2.2 2 3 0

16,16,-21fw-15-xe-2,5, 6 , 7 - テトラノル - 3 , 3 , 4 , 4 - ナトラア ヒドロ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI<sub>2</sub>

メチルエステル

m.p.: 106 - 107C

IR(KBr法):3470,3360,2950,2920. 2880,2855,2201,16831

1602,1438,1381,1369, 1292.1254.1220,1199, 1160,1144,1111,1093, 1076,1054,1022,1003. 990,959,940,882,864, 855,829,785,766,743, 735,652,611cm-1

NMR(400 MHs. CDC43,8):0.87(3H.s); 0.91(3H, a); 0.89-0.93(3H, m); 1.23-1.38(6H, a); 1.50-1.52(1月,幅広いま);1.65-1.70 (1H, 幅広い。); 2.04-2.13(1H, m):2.47-2.53(1H,m):2.63-2.69(1H,m);3.52(1H,t,J= 8.3 Hs); 3.8 3 (3 H, s); 3.8 7 -3.92(1H, m); 3.94-4.02(1H, m);5.23-5.30(1H,m);5.63-5.78(2H,m);6.82(1H,t,J=

#### 特開昭62-265279 (321)

7.3 3Hz); 7.21(1H, d, J=7.33Hz); 集施例161

7.32(1H, t, J=7.33Hz)

MASS (EI法, m/•):412(M+)

高分解能マススペクトル

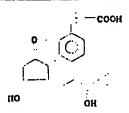
計算值(C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>, M<sup>+</sup>) 412.2249

実剛値(M<sup>+</sup>)

4 1 2.2 2 6 3

(四个亦作)

16,16-21+2-2,5,6,7-+1 8 - インターm - フエニレン PCI 2 (3<u>6</u>3)



363

16,16-217~~2,5,6.7-7 フノルース , 3 . 4 . 4 - テトラアヒドロー 4 . 8-インターローフエニレン PGIz メテルエステ ル(118.7m, 0.31 mme4 )をメタノール (104)におかし、1規定水飲化ナトリウム水 軽赦(0.91%)を加え、アルゴン気候下、気益 で一夜攪拌した。反応命合物に1規定塩酸(1以)

を加え、さらに水(30%)を加えて、酢酸エナ ル(30 x × 3)で抽出した。有機層を合わせて 水(100៧)、飽和食塩水(100៧)で洗い、 **無水帆敷ナトリウム(258)で乾燥した後、溢** 相すると、16,18-ツメナル-2,5,6, 7-テトラノル-3,3,4,4-テトラデヒド ロー4 . 8 - インターカーフエニレン PGI 2 (114.0m, 0.3 1 mmol)が単一生成物として得 られた。これをアセトン/ローヘキサン(2:1) から刊結晶すると紙色針状晶が得られた。との構 造は以下のデータより確認した。

m.p. : 1 5 9.5 - 1 6 0 C

IR (KBr法): 3400(3700-2100),2952,

2930,2870,2210.1678,

1602,1588,1464,1443,

1379,1352,1323,1299.

1260, 1224, 1203, 1064,

1053,1020,993,964,921,

765.741.780.753,740, 605cm-1

NMR (400 MHz. CDC21. 8):0.86(3H.1),

0.90(3H. a), 0.89-0.95(3H, m),

1.17-1.38 (6H,m), 1.97-2.06

(1H.m), 2.33-2.38(1H.m).

2.63-2.71(1H,m), 3.43(1H,t,

J=8.3 Hs).3.79(1H,d,J=7.81

Ha), 3.82-3.90(1H,m),5.18 -5.23(1H,m),5.58(1H,dd,

J=15.14,8.3Hz), 5.87(1H, dd,

J=15.14.7.81Ha).6.79(1H.t.

J=7.33H1).7.12(1H,d,J=7.33

Hs).7.31(1ff,d,J=7.33Ht)

MASS(EI在,m/+):354(M+-CO2)

**局分別能マススペクトル** 

計算值 (C25H30O3,M+-CO2) 354.2198

光如磁 (M+-CO<sub>2</sub>)

## 特開昭62-265279 (322)

#### 拠期到162

16,16-ジメナル-15-エピ-2,5, 6,7-テトラノル-3,3,4,4-テトラア ヒドロ-4,8-インターm-フエエレンPGI<sub>2</sub>

0 OH 364

16,16-ジメナル-15-エピ-2,5,6,7-ナトラノル-3,3,4,4-ナトラナヒ Pロ-4,8-インターエーフエエレン PGI2 メナルエステル(108,0号,0.28 mmel)をメタノール(10%)に芯かし、1規定水餃化ナトリワム水配款(0.83%)を加え、アルゴン気流下、監滅で一股投弾した。反応混合物に1規定出鉄(136)を加え、30%)を加えて

783,750,739,600cm-1

NMR (400 MHs, CDCL<sub>5</sub>, 8): 0.87 (3H, s), 0.90
(3H, s), 0.86-0.95 (3H, m),
1.20-1.38 (6H, m), 2.04-2.12
(1H, m), 2.46-2.52 (1H, m),
2.58-2.67 (1H, m), 3.50 (1H, t,
J=7.33Hs), 3.88 (1H, d, J=4.89
Hs), 3.93-3.99 (1H, m), 5.185.32 (1H, m), 5.65-5.78 (1H, m),
6.79 (1H, t, J=7.33Hs), 7.20
(1H, d, J=7.33Hs), 7.29 (1H, d,

MASS (EI 法,m/+): 354(M+-CO2)

 $J = 7.33 \, \text{Hz}$ 

高分解能マススペクトル

計算值 (C<sub>25</sub>H<sub>50</sub>O<sub>3</sub>, M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>) 354,2198 尖陶值 (M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>) 354,2198

**米**施例 1 6 3

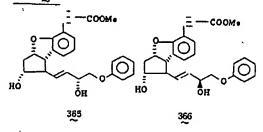
16-71/40-2,5,6,7,17,

作師エナル(30 ml × 3) で報出した。有級局を合わせて水(100 ml) 飲和食塩水(100 ml) で洗い、粉水減設ナトリウム(20 g) で花焼した状、細細丁ると、16,16-ジメチル-15-エピ-2,5。6,7-テトラノル-3,3,4,4-テトラデヒドロ-4,8-インターm-フェニレン PGI2 (104.1 m,0.28 mmst) が年一生成物として定量的に得られた。これをアセトン/コーペキサン(10:1)から持続品すると類色針状品が得られた。この構造は以下のデータより確認した。

m.p.: 187-1680

IR (KBr法) : 3425(3725-2100).2950.
2925,2870.2210.1679.1468.
1440.1381.1342.1290.
1260.1221.1203.1100.
1045.1012.993.963.943.
889.870.851.832.812.

18,19,20-オクタノル-3,3,4,4 - テトラデヒドロ-4,8-インターホーフエニ レンPGI<sub>2</sub> メテルエステル (365) 及びその15-エ ピ体 (366)



15-オキソ-16-フェノキシ-2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノル-3,3,4,4-アトラデヒドロ-4,8-インターロ-フエニレンPGI2 メナルエステル、11-アセタート(840呀,1.82 mmol)をメタノール(50mb)化密かし、三塚化セリウム・7水和物(1.029,2.73 mmol)を加えて於かし、氷

## 特開昭62-265279 (323)

(103m,273 mmol)を加えて10分間境 押した。との反応混合物へ炭酸水素ナトリウム館 和水溶液を加え、メタノールを留去した。残迹に が銀エテル(30ml)を加え、沈殿物を沪別し、 さらにが敏エテル(20ml×3)で沈殿物を浐り、 級縮した。残造に水(30ml)を加え、酢酸エチル(50ml×3)で抽出し、有機層をあわせて水 (30ml)、飽和食塩水(30ml)で洗い、無水 破酸ナトリウムで乾燥後酸箱すると835 mの油 状物が得られた。

次にこの油状物をペンセン(10㎡×2)で共 洗した後無水メタノール(50㎡)を加えて俗か し、よ・22規定のナトリウムメトキシド(0.10 パ,0.542mme4)を加え、アルゴン気流下室 温で1.5時間提拌した。反応混合物に酢酸を加え て中和し、繊維後残渣に水(15㎡)を加え、酢 以エテル(30㎡×3)で抽出した。有機層をあ わせて水(30㎡)、飽和食塩水(30㎡)であ

らい、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濃縮する と無色曲状物が得られた。これをカラムクロマト グラフィー(シリカゲル:酢酸エチル/シクロヘ キサンニ 2 / 1 ) で分離構製すると初めに低低性 016-71/40-15-14-2,5.6. 7.17.18.19.20-オクチノル-3. 3 . 4 . 4 - テトラデヒドロー 4 . 8 - インター m - フエニレン PGI, メチルエステル ( 2 5 4 mg , 0.60 6 mme 4 ) が33.2% の収率で得られた。 送いて高低性の16-フェノキシ-2、5、6, 7.17.18,19,20-オクタノル-3, 3 . 4 . 4 - テトラデヒドロー 4 . 8 - インター m・フエニレン PGI。メチルエステル(210時。 0.507 mmo4) が27.9%の収率で得られた。 これらの構造は以下のデータにより確認した。 16-71/+2-2,5,6,7,17,18, ラアヒドロー4,8-インターローフエニレン

PGI<sub>2</sub> メナルエステル

m.p. 160.3~161.0℃(酢酸エナルより再結晶)

IR(KBr法): 3450,2990,2950,2930,

2890.2870.2215.1720.

1600.1585.1495.1470.

1440.1370,1350,1320.

1295,1240,1200,1155,

1085.1040.1005.960.

940,910,865.815.790.

760.740,735.685cm-1

NMR(400 MHs, CDCL3.8): 2.09 (1H. ddd. J=

5.1 , 8.3 , 1 3.7 H = ) , 2.2 0 (1 H ,

d, J=4.4Hz), 2.48(1H, q.

J=8.3Ha), 2.67(1H, dt, J=

6.8, 13.7 Hs), 2.71 (1H, d.

J=3.4 H s ), 3.5 0 (1 H, t, J=

8.3 H s ) , 3.8 3 ( 3 H , • ) , 3.9 2

(1H, dd, J=7.6, 9.3Hs).

3.95-4.05(1H,m), 4.04(1H,dd,J=3.4,9.3Hz), 4.55-4.63
(1H,m), 5.25(1H,m), 5.71
(1H,dd,J=6.1,15.3Hz),
5.87(1H,dd,J=8.3,15.3Hz),
6.79(1H,t,J=7.3Hz),6.92
(2H,dd,J=1.0.8.8Hz),6.99
(1H,t,J=7.3Hz),7.17(1H,d,J=7.3Hz),7.25-7.34(3H,

MASS(EI法. m/·): 4 2 0 (M<sup>+</sup>)

ms)

高分解能マススペクトル

計算値 (C<sub>2.5</sub>H<sub>2.4</sub>O<sub>4.8</sub>M<sup>+</sup>) 420.1573

突侧值(M<sup>+</sup>)

4 2 0.1 5 9 6

1 6 - フェノキシ - 1 5 - エピ - 2 . 5 . 6 . 7 . 1 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 - オクタノル - 3 . 3 .

4 , 4 - テトラデヒドロ- 4 , 8 - インターm -

フエニレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル

#### 特開昭62-265279 (324)

m.p. 154.7~155.4℃(酢酸エチルより再結晶)
IR(KBr 法): 3300.2970.2950.2920.
2875,2210.1705.1595.
1580,1495,1470,1440,
1380,1330.1300.1250,
1225.1180.1080,1050,
1040.1005.990.970.945,
905.885.860.850.830,
795,760.753,740.690cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs,CDCL<sub>3</sub>, d): 1.80(1H,d,J=3.9 Hs),2.10(1H,ddd,J=5.1, 8.3.13.7Hs),2.51(1H,q,J= 8.3Hs),2.54(1H,d,J=3.9Hs), 2.67(1H,dt,J=6.8,13.7Hs), 3.53(1H,t,J=8.3Hs),3.83 (3H,s),3.92(1H,dd,J=7.3,

> 9.3 Hz). 3.96-4.06(1H,m), 4.06(1H, dd, J=3.5, 9.3 Hz).

4.5 6 - 4.6 4 (1 H.m), 5.2 7 (1 H, m), 5.7 3 (1 H.dd, J=5.4, 15.6 Hs), 5.8 9 (1 H.dd, J=8.3, 15.6 Hs), 6.8 0 (1 H, t, J=7.3 Hs), 6.9 3 (2 H, d, J=7.8 Hs), 7.0 0 (1 H, t, J=7.3 Hs), 7.2 1 (1 H, d, J=7.3 Hs), 7.2 8 - 7.3 4 (3 H, m)

MASS(EI 法、m/e):420 高分解能マススペクトル

> 計算値(C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub> M<sup>+</sup>) 420.1573 楽測値 420.1590

> > (以下余白)

## 突始例164

1 6 - フェノキシ- 2 , 5 , 6 , 7 , 1 7 ,

1 8 , 1 9 , 2 0 - オクタノル - 3 , 3 , 4 , 4 
テトラデヒドロ - 4 , 8 - インターカーフエニレ

V PGI 2 (367)

367

16-フェノキシ-2,5,6,7,17,
18,19,20-オクタノル-3,3,4,4ナトラデヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレ
ンPGI<sub>2</sub>メテルエステル(197.5 砂,0.470
mmol)をメタノール(50 M)に溶かし、1 規定
の水飲化ナトリウム水溶液(2.3 M,2.35 mmol)
を加え、アルコン気限下電温で一晩放倒した。反

応洗合物に1 放定塩酸を加えて出4とし、機細し、機能に水(10 ml)を加え、酢酸エナル(20 ml) × 3)で油出した。有殻層をあわせて水(10 ml)、 超和食塩水(10 ml)で洗い、無水統骸ナトリウムで低燥した後液脈すると16・フェノキシー2,5,6,7,17,18,19,20・オクタノル・3,3,4,4・テトラデヒドロ・4.8・インターm・フェニレンPGI2(177.3 mg,0.437 mmol)が単一生成物として定針的に得られた。この構造は以下のデータにより配敵した。m.p.=174.5~176.5 C(酢酸エチル/エタノ

IR(KBr法): 3450,3250,2970,2940.
2920,2870,2200,1675.
1600,1585,1500,1485.
1465,1450,1440,1380.
1335,1290,1280,1260.

ールより再結晶)

1110,1080,1065,1040,
1030,1005,975,935,870,
850,795,750,740,695cm<sup>-1</sup>
NMR(400MHs,CDCL<sub>5</sub>/DMSO-d<sub>4</sub>,8):2.03(1H,ddd,
J=4.7,9.3,14.4Hs),2.42(1H,
q,J=8.3Hs),2.55-2.70(1H,
(場広いま),2.63(1H,dt,J=7.3,
14.4Hs),3.48(1H,t,J=8.3
Hs),3.89-4.02(4H,m),4.52
(1H,q,J=6.1Hs),5.73(1H,
dd,J=6.1,151Hs),5.84(1H,

m).7.17(1H,d,J=7.3H:),
7.25-7.33(3H,m)

dd, J=8.3, 15.1 Hs). 6.77(1 H. s, J=7.3 Hs), 6.92-6.98(3 H,

高分解能マススペクトル 計算値 (C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>,M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>) 362.1518 実排値 (M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>) 362.1547

MASS(EI法, m/e):362(M+-CO,)

mmod)を加え、アルゴン気流下電温で一晩放散した。反応混合物に1規定塩酸を加えて出4とし、 酸鉛し、残盗に水(10 ml)を加え、酢酸エチル (20 ml×3)で抽出した。有機層をあわせて水 (10 ml)、飽和食塩水(10 ml)で洗い、無水 低酸ナトリウムで乾燥した後機積すると16-フェノキシ-15-エピ-2,5,6,7,17, 18,19,20-オクタノル-3,3,4,4-テトラデヒドロ-4。8-インターエーフエニレン ンPGI2(206.1 mg,0.5.08 mmod)が単一生 成物として定量的に得られた。この構造は以下の データにより複砂した。

m.p.≈166.5~167.5℃(酢酸エテル/エタノー ルより再結晶)

IR(KBr法): 3500.3340.2970.2920.

2880.2210.1685.1595.

1380.1490.1465.1435.

央施例165

16-フエノキシ-15-エピ-2,5,6,
7,17,18,19,20-オクタノル・3,
3,4,4-テトラアヒドロ-4,8-インター
m-フエニレンPGI<sub>2</sub>(368)

16-フェノキシ-15-エピ-2,5,6.
7,17,18,19,20-オクタノル-3,
3,4,4-テトラデヒドロ-4,8-インター
m-フエニレンPGI<sub>2</sub> メテルエステル(213.9 M)
0.509 mmol)をメタノール(50 ml)に沿かし、
1 規定水政化ナトリウム水溶液(2.5 ml, 255

1 200,1170,1150,1125,
1085,1035,990,970.945.
900.870,845,825,780,750.
735.690cm<sup>-1</sup>

NMR(400 MHz, CDCL<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>4</sub>, 8): 2.0 4 (1 H, ddd, J=5.1 .8.8 .1 3.7 Hz) . 2.4 7

(1 H, q, J=8.3 Hz) . 2.5 6 - 2.6 5

(1 H, m) . 3.5 2 (1 H, t, J=8.3 Hz),

3.9 3 - 4.0 4 (5 H, m) . 4.5 3 (1 H, q, J=5.3 Hz) . 5.2 3 (1 H, m).

5.7 5 (1 H, dd, J=5.3 .1 5.4 Hz).

5.8 9 (1 H, dd, J=8.3 .1 5.4 Hz).

6.7 7 (1 H, t, J=7.3 Hz) . 6.9 2 - 6.9 9 (3 H, m) . 7.22 - 7.31 (4 H, m)

#### 特開昭62-265279 (326)

#### **実施例168**

1 6 - メナル - 1 6 - フェノキシ - 2 . 5 . 6.
7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 - ヘアタノル - 3 . 3 . 4 .
4 - テトラデヒドロ - 4 . 8 - インターローフェ
ニレン PGI<sub>2</sub> メナルエステル (369) およびその 15
- エピ体 (370)

16-メチル-15-オキソ-16-フエノキ シ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタ ノル-3,3,4,4-ナトラデヒドロ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI<sub>2</sub>メチルエステル, 11-アセタート(1.12078,2.30mmol) 全メタノール(40ml)、THF(20ml)の混合

わせて水(50 ml)、処和食塩水(50 ml)で洗 い、無水値はナトリウム(258)で低感した後 母離すると1.08248の租締品が得られた。と の租結晶をカラムクロマトグラフィー(シリカゲ ル;酢飲エナル/シクロヘキサン= 2:1)によ つて精製すると、始めに低極性の16-メチル-18-72/40-15-22-2,5,6,7, 18,19,20-ヘプタノル-3,3,4,4 - テトラデヒドロ・4 . 8 - インターm - フエニ レン PGI<sub>2</sub> メチルエスナル(354.6刷,0.79 mmol)が34多の収率で得られた。これをTHF/ シクロヘキサン(1:1)から再結晶すると無色 針状晶が得られた。就いて、高極性の留分から 16-15-16-71-74-2-5.6. 7.18,19,20-ヘプタノル-3,3,4, 4-テトラデヒドロ・4,8-インタ・m-フェ ニレンPGI<sub>2</sub> メチルエステル(504.3 Pg, 1.13 mmoL)が49月の収率で得られた。これをTHF/

溶液に溶かし、三塩化セリウム・7水和物(856.9 %), 2.30 mmol)を加えて溶かし、氷冷下物拌している中へ水素化ホウ素ナトリウム(48.3 %), 1.15 mmol)を加えて5分間機拌した。反応配合物に約和塩化アンモニウム水溶液(20m6)を加え、セライトを用いてろ過し、酢酸エテル(200 m6)で洗い、ろ液を濃縮した後残液を酢酸エテル(18ml×3)で流出した。有機層を合わせて水(50ml)、数和食塩水(50ml)で洗い、無水酸酸ナトリウム(15g)で乾燥した後歳縮すると1.23gの油状物が得られた。

次にこの削状物をペンセン(10 ml×2)で共 沸した袋無水メタノール(30 ml)を加えて溶か し、5.22規定のナトリウムメトキシド(0.02 ml,0.12 mmol)を加え、アルゴン気体下室温で 1時間撹拌した。反応強合物に酢酸(0.1 ml)を 加え、液彩した後残造に水(15 ml)を加えて酢 酸エチル(15 ml×3)で抽出した。有機層を含

シクロへキサン(1:1)から再結晶すると無色 針状晶が得られた。これらの構造は以下のデータ より確認した。

1 6 - メチル - 1 6 - フェノキシ - 2 , 5 , 6 ,
7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ヘアタノル - 3 , 3 , 4 ,
4 - テトラアヒドロ - 4 , 8 - インタ - m - フェ

IR(KBr法): 3375,2960,2875,2201,

m.p.: 171-172C

1708.1691.1582.1480.

1438.1379.1360.1322.

1290.1262.1210.1180.

1149.1123.1103.1067.

1041.1000.963.950.938.

880,863,828,780,762,736,

700,622 cm - 1

NMR (400 MHz, CDC L<sub>3</sub>, δ): 1.2 4 (3 H, \*), 1.2 6 (3 H, \*), 1.4 5 - 1.7 7 (1 H, 結広い

#### 特開昭62~265279 (327)

\*)、2.03-2.16(1H.m)、2.472.55(1H.m)、2.63-2.72(1H.m)、2.91-3.12(1H.确広い。)、
3.49-3.56(1H.m)、3.83(3H.m)、3.96-4.04(1H.m)、4.20
(1H.d.J=6.34H±)、5.23-5.31
(1H.m)、5.69-5.77(1H.m)、
5.79-5.87(1H.m)、6.81(1H.m)、1, J=7.32H±)、7.10-7.18(2H.m)、7.25-7.36(3H.m)

MASS(EI法, m/+): 417(M+-CH<sub>5</sub>O)

高分解能マススペクトル

計算値 (C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>,M<sup>+</sup>-CH<sub>5</sub>O) 417.1699 契測値 (M<sup>+</sup>-CH<sub>5</sub>O) 417.1677 16-メチル-16-フエノキシ-15-エピー 2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-3,3,4,4-テトラデヒドロ-4,8-イン ターm-フエユレンPGI<sub>2</sub>メチルエステル

J=15.62,5.86Hz),5.84(1H,dd,J=15.62,8.3Hz),6.81
(1H,t,J=7.33Hz),7.00(2H,d,J=7.33Hz),7.11-7.15(1H,m),7.20-7.22(1H,m),7.28-7.32(3H,m)

MASS (EI 伝, m/a):417 (M+-CH<sub>5</sub>O)

高分解能マススペクトル

計算值 (C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>,M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>O) 417.1699 央制値 (M<sup>+</sup>-CH<sub>5</sub>O) 417.1724

突施例167

1 6 - メチル - 1 6 - フエノキシ - 2 , 5 , 6 ,
7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ヘプタノル - 3 , 3 , 4 ,
4 - テトラアヒドロ - 4 , 8 - インタ - m - フエ
= レン PGI<sub>2</sub> (371)

IR(KB, 法): 3375,2960.2851,2201.
1702,1582,1481,1464,
1439,1379,1352,1330,
1293,1250,1202,1179,
1123,1100,1070,1043,
1037,999,974,953,937,
908,877,863,823,779,
764.741,701,624.611cm<sup>-1</sup>
NMR(400MHx,CDCL<sub>3</sub>,8):1.24(3H,\*),1.25
(3H,\*),1.52-1.79(1H.物広
い\*),2.66-2.15(1H,m),
2.51-2.56(1H,m),2.62-2.71
(1H,m),288-2.95(1H.施広
い\*),3.55(1H,t,J=8.3Hz),

3.83 (3H, a), 3.97 - 4.05 (1H.

m),4.20-4.23(1H,m),5.24-

5.31(1H,m),5.74(1H,dd,

m.p.: 179-180 C

18-メチル-16-フェノキシ-2,5,8,7,18,19,20-ヘブタノル-3,3,4,4,4-デトラデヒドロ-4,8-インタ-m-フェエレンPGI2メチルエステル(116号,0,26mmeL)をメタノール(10配)に恐かし、1別定水酸化ナトリウム水器談(0.78配)を加え、アルゴン気放下室園で一夜撹拌した。反応混合物に1規定塩酸(0.85配)を加え、さらに水(15配)を加えて酢酸エチル(15配×3)で抽出した。有徴層を合わせて水(50配)、越和食塩水(50配)で洗い、無水硫酸ナトリウム(208)

#### 特開昭62-265279 (328)

で に い し た 後 皮 脳 す る と 、 1 6 - メ チ ル - 1 6 - フ エ ノ キ シ - 2 . 5 . 6 . 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 - ヘ ア タ ノ ル - 3 . 3 . 4 . 4 - テ ト ラ ア ヒ ド ロ - 4 . 8 - イ ン タ - m - フ エ ニ レ ン PG I 2 (112.4 時 , 0.2 6 mmo 4) が 単 一 生 成 物 と し て 定 量 的 に 得 ら れ た 。 と れ を THF / ン ク ロ ヘ キ サ ン ( 1 : 1 ) か ら 科 結 ଣ す る と 無 色 針 状 晶 が 得 ら れ た 。 と の 構 造 は 以 下 の ア ー タ よ り 確 配 し た 。

m.p.: 1 7 6 - 1 7 7 C

IR (KBr 法): 3325(3650-2200),2960.

2865.2201,1672,1583.

1481,1438,1408,1379,

1362,1295,1264,1224,

1203,1152,1123,1094,

1064.1033,993,970,958,

910.881.869.824.783.

757.739.701.668.615cm<sup>-1</sup>

· NMR (400 MHz, CDCL5, 8): 1.25 (3H, s), 1.27

(3H.a), 2.03-2.12(1H.m),
2.49-2.52(1H.m), 2.58-2.69
(1H.m), 3.50(1H.t, J=8.3
Hz), 3.93-4.00(1H.m), 4.19
(1H.d.J=5.86Hz), 4.47-5.10
(3H.Ma広いa), 5.21-5.28(1H.m), 5.72-5.85(2H.m), 6.79
(1H.t.J=7.32Hz), 7.00(2H.d.J=7.33Hz), 7.08-7.17(2H.m), 7.25-7.33(3H.m)

MASS(EI法, m/+):390(M+-CO2)

高分無能マススペクトル

計算值 (C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>,M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>) 390.1831

头例值 (M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>)

390.1826

(以下余日)

## 突施例 1 6 8

1 6 - メナル - 1 6 - フェノキシ - 1 5 - エピ
- 2 , 5 , 6 , 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ヘアタノ
ル・3 , 3 , 4 , 4 - テトラデヒドロ - 4 , 8 インタ - m - フェニレン PGI<sub>2</sub> (372)

16-メテル-16-フェノキシ-15-エピ
-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノ
ル-3,3,4,4-テトラデヒドロ-4,8インタ・m-フェニレン POI<sub>2</sub> メテルエステル
(115.2×,0.26 mmol) をメタノール
(10×1) に俗かし、1 規定水飲化ナトリワム水
裕核(0.78×1) と加え、アルゴン気波下、窒息

で一夜攪拌した。反応混合物に1規定塩酸(0.85 %)を加え、さらに水(15 %)を加えて酢酸エテル(15 %×3)で抽出した。有機層を合わせて水(5 0 %)・飽和食塩水(5 0 %)で洗い、無水焼酸ナトリウム(2 0 g)で乾燥した後適裕すると、16 - メテル-16 - フェノキシ-15 - エピ-2・5・6・7・18・19・20 - ヘプタノル-3・3・4・4・テトラデヒドロ-4・8・インターm-フェニレン PGI2(112.2 啊,0.26 mmol)が単一生成物として定量的に得られた。これを THF / シクロヘキサン(1:1)から再結晶すると無色針状晶が得られた。この構造は以下のデータより確認した。

m.p. : 156-158C

IR(KBr法): 3230(3650-2300).2960.

2920.2200,1680.1585.

1482,1438,1360,1254,

1197,1154,1131,1079,

特開昭62~265279 (329)

1038.1019.964.940.871. 843,823.781.752.734. 715.695.611cm<sup>-1</sup>

NMR(400 MHs.CDCL<sub>3</sub>, 8): 1.24(3H, a), 1.26
(3H, a), 2.04-2.14(1H, m),
2.51-2.56(1H, m), 2.58-2.56
(1H, m), 3.54(1H, t, J=8.3
Hs), 3.95-4.02(1H, m), 4.20
(1H, d, J=5.86Hs), 4.3-4.9
(3H, @広いま), 5.18-5.32(1H, m), 5.76(1H, dd, J=15.62,
5.86Hs), 5.85(1H, dd, J=
15.62, 8.30Hs), 6.79(1H, t,
J=7.32Hs), 8.99(2H, d, J=
7.32Hs), 7.08-7.15(1H, m),
7.18-7.23(1H, m), 7.25-7.34
(3H, m)

MASS (EI 法. m/ .):390 (M+-CO2)

ン PGI<sub>2</sub> メチルエステル ( 5 8 時 , 0.1 5 1 mmo L) を入れ、無水トルエン(3㎡)を加え、挽拌して 融渕液化した。-20℃に冷却して1.5規定水量 化ジイソプチルアルミニウムトルエン語版(1.5 叫)を加え、同酉度で30分間提拌後、0でまで 温度を上げて20分間機弾した。反応液は透明と たつた。顔和塩化アンモニウム被を加えて10分 間提拌すると反応放は懸濁液となつた。1 規定塩酸 水裕寂を夜が透明となるまで加え、酢酸エナルで 3回抽出を行ない、抽出板を中性となるまで飽む 食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。 酢酸エテルを破圧留去し、黄色油状物を得た。と れをカラムクロマトグラフィー(メルク社、ロー パーカラムBタイプ,酢酸エチル)で精製し、3 - デカルポキシ- 3 - ヒドロキシメチル- 2 . 5 , 6 . 7 - テトラノル - 3 . 3 . 4 . 4 - テトラア ヒドロー4.8-インターm-フエニレンPGI, (52.75%, 0.148 mmoL) を収率98%で得

高分解能マススペクトル

計算価(C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>,M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>) 390.1831 実調価(M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>) 390.1854

#### 突施例169

3-アカルポキシ-3-ヒドロキンデテル2、5、6、7-テトラノル-3、3、4、4ナトラアヒドロ-4、8-インタ-m-フェニレン PGI<sub>2</sub> (373)

アルゴンガスで世換した 2 5 Mのフラスコへ
2 · 5 · 6 · 7 - テトラノル - 3 · 3 · 4 · 4 テトラデヒドロ - 4 · 8 - インタ - m - フエニレ

た。 これを a - ヘキサン/酢酸エチルで結構化させて白色類晶を得た。 この構造は以下のデータより確認した。

m.p. 115~116C

IB(KBr 法): 3420.3370.2960,2930.

2860.2240.1570,1478,

1423.1370.1355.1330,

1315.1280.1270.1200,

1170.1143.1090.1073,

1060.995,979.960.910.

880.865.835.785.765,

NMR(400 MHz, CDC L<sub>3</sub>, d): 0.89-0.93(3H, m), 1.32-1.45(6H, m), 1.49
-1.59(4H, m), 1.88(1H, 確広
いま), 2.03-2.10(1H, m),
2.41-2.71(1H, m), 3.05(1H, 電広いま), 3.64(1H, t. J=

## 特開昭62-265279 (330)

8.5 4 H s ) , 3.9 2 - 3.9 8 (1 H . m),
4.1 4 (1 H . q . J = 6.1 H s ) , 4.5 2
(2 H . s ) , 5.1 9 - 5.2 4 (1 H . m).
5.5 8 - 5.6 8 (2 H . m) , 6.7 9 (1 H .
t , J = 7.6 3 H s ) , 7.0 6 (1 H . 4 .
J = 7.3 2 H s ) , 7.2 0 - 7.2 2 (1 H .
m)

MASS(EI法. m/•):356(M<sup>†</sup>) 高分解能マススペクトル

計算值 (C22H28O4.M+) 356,1987

突**阅值(M<sup>+</sup>)** 

356, 2013

## 実施例170

3 - アカルポキシ- 3 - ヒドロキシメチル1 6 - メチル- 1 6 - フエノキシ- 2 , 5 , 6 ,
7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 - ヘプタノル - 3 , 3 , 4 ,
4 - テトラデヒドロ - 4 , 8 - インターm - フエ
ニレン POI<sub>2</sub> (374)

室園で5分間慢性、放は懸濁液となつた。1 規定 塩酸水溶液を液が透明となるまで加え、酢酸エテ ルで3回抽出し、抽出液を中性となるまで却免 塩水で洗浄し、酢酸エテルを減圧留去して黄色油 状物を得た。これをカラムタロマトグラフィー (メルク社・ローパーカラム8メイプ・シクロへ キサン:酢酸エテル=1:4)で精製し、3-ア カルポキシ-3-ヒドロキシメテル-18-メテ ル-16-フエノキシ-2:5.6.7.18, 19.20-ヘプテノル-3.3.4.4-サト ラアヒドロ4.8-インターm-フエニレンPGI<sub>2</sub> (45.1 mg, 0.108 mmo4)を収率90%で得 た。これをn-ヘキサン/酢酸エテルで再始晶す ると白色細晶が得られた。この構造は以下のテー メより確認した。

m.p. 1 4 6 ~ 1 4 7 C

IR(KBr在): 3360.3070.2998.2980. 2945.2915.2230.1592.

アルゴンガスで置換した 2 5 mのフラスコへ
16-メテル-18-フェノキシ-2,5,6,
7,18,19,20-ヘブタノル-3,3,4,
4-テトラデヒドロ-4,8-インダーローフェ
エレン PGI2メテルエステル (54 写,0,120 mmol)を入れ、無水トルエン (3 配)を加え、
提押して顧問敵とした。-22でに冷却して1.5
規定水素化 ジイソアテルアルミニウム・トルエン
層版を 0.48 配面之て同温度で30分間、次いで
温度を 0 でまで上げて20分間提押した。 板は透明となつた。 約和塩化アンモニウム水移板を加え

1488,1479,1442,1400,

1382,1365,1350,1330,

1325,1310,1298,1270,

1257,1238,1220,1203,

1185,1163,1135,1120,

1095,1082,1077,1050,

1025,999,962,950,942,

915,890,872,860,837,

815,783,760,743,710,

NMR(400 MHs.CDC L<sub>3</sub>, 8): 1.24(3H, a),
1.26(3H, a), 1.90(1H, 経近い
a), 2.05-2.13(1H, m), 2.31
(1H, 他広い a), 2.47-2.53(1H,
m), 2.64-2.70(1H, m), 3.06
(1H, 他広い a), 3.48-3.52
(1H, m), 3.96-4.01(1H,
m), 4.19-4.21(1H, m),

4.5 2 ( 2 H .  $_{\rm H}$  ) , 5.1 9 - 5.2 5 ( 1 H ,

m),5.69-5.86(2H,m),6.76-

6.80 (1H,m).6.98-7.00 (1H,

m).7.05-7.06(2H.m).7.11-

7.31 (4H,m)

MASS(EI法, m/e):420(M+)

高分解能マススペクトル

計算個(C<sub>2.6</sub>H<sub>2.6</sub>O<sub>5</sub>.M<sup>+</sup>) 420.1936

実別値(M<sup>+</sup>) 420.1914

(以下余日)

## **突施例171**

# 胃粘度保護作用 (Cytoprotection)

A.Robert (Gastroenterology, 77(3),443 (1979))の方法に単じ、化合物経口投与後30分に0.2 N NaOH を経口投与し、1時間後物物をクロロホルム麻酔により取し胃を割出し5%ホルマリン核で固定後、大増に沿つて開き胃体部に生じた出血液の長さを測定合計し債瘍指数とする。対照群の指数を100%としたとき、債瘍指数を50%に減少させる化合物の用量をED<sub>50</sub>値として表わす。

本方法で本発明の化合物の活性を評価した結果を表えばまとめて示す。

表 1 育裕關保護作用

| 化合物   | ED 50 (#g/14) |
|-------|---------------|
| 1 5 6 | 1 1. 3        |
| 1 6 4 | 9. 6          |
| 1 6 8 | 3 0.5         |

| 化合物   | ED <sub>50</sub> (#E/W) | 化合物   | ED <sub>50</sub> (#g/kg) |
|-------|-------------------------|-------|--------------------------|
| 1 7 2 | 4. 6                    | 2 5 2 | 6. 5                     |
| 1 7 6 | 4. 1                    | 2 5 6 | 3. 2                     |
| 1 8 0 | 2. 9                    | 2 6 0 | 5 1. 4                   |
| 184   | 2. 3                    | 2 6 3 | 1 3. 7                   |
| 188   | 2. 8                    | 2 6 6 | 3 1. 2                   |
| 1 9 2 | 3. 9                    | 2 7 0 | 2 5. 5                   |
| 1 9 6 | 1 5 0                   | 2 7 4 | 9. 6                     |
| 2 0 0 | 3. 6                    | 2 7 8 | 3. 1                     |
| 208   | 0. 9 2                  | 2 8 1 | 2.4                      |
| 2 1 0 | 1 0 9                   | 2 8 5 | 3, 5                     |
| 2 1 8 | 0. 2 7                  | 289   | 4. 0                     |
|       |                         | 3 0 1 | 3 8. 5                   |
| 2 3 0 | 9. 7 4                  | 3 0 5 | 1 -3. 1                  |
| 2 3 4 | 1 2.4                   | 3 0 9 | 7. 4. 7                  |
| 2 3 8 | 4. 9                    | 3 1 3 | 2 1. 1                   |
| 2 4 1 | 8. 1 7                  | 3 1 7 | 0.49                     |
| 2 4 4 | 8. 5 2                  | 3 2 1 | 0. 5                     |
| 2 4 8 | 3 1. 1                  | 3 7 1 | 2 7, 9                   |

突旋例172

## 幽門結紮法による胃酸分泌抑制作用

Shay 法(Gastroenterology, 5,43(1945))
に施じ、エーテル麻酔下にラットの腹部を正中切開し幽門部を糸で始集する。同時に十二指腸内に化合物を注射し、閉じる。5時間後に再び開腹し食道を結集後胃金割を行ない、大婦に切り込みを入れ内容物を目盛付達心質に移す。3000rpmで10分間遠心後胃液量を読み、上清の一部をとり出スタット(ラジオメーター社)で出てまて0.1 NNaOHを用いて満足する。胃核景を軽、酸素度をmEq/atで張わし1群5例の平均を対照群の量と比べその50多まで抑制する用量をED<sub>50</sub>値として計算した。

本方法で本発明の化合物の活性を評価した結果 を要2にまとめて示す。

| # A ** | ED 3 0 | (119/kg) |
|--------|--------|----------|
| 化合物    | 微度     | 胃核量      |
| 2 8 1  | 0. 5   | 0. 4 6   |
| 2 8 5  | 1. 2   | 0.88     |
| 289    | 0.97   | 0. 4 3   |
| 309    | 2. 0 1 | 0.805    |
| 3 1 3  | 0. 3 1 | 0.42     |
| 3 2 1  | 0. 3 2 | 0. 1 2   |
| 3 7 1  | 4. 6   | > 1 0    |

## 與施例173

#### 胃液分泌抑制作用

域性SDラットをウレタン解砕下に開放し、前 胃部につくつた孔から2重カニユーレを挿入し胃 内を生理食塩水で値流し、促出する胃酸をPIメー ターでモニターする(M.Ghosh, H.Sebild, Br.J. Pharmacol., 13,54(1958))。胃液分泌は 0.05 μg/kg/mla でペンタガストリン持続注入

表 2 胃胶分泌抑制作用 (Shay 法)

| 化合物   | ED 5   | ( np/kg ) |
|-------|--------|-----------|
|       | 缺度     | 育核量       |
| 1 5 6 | 2. 3 3 | 0. 3 3    |
| 1 6 0 | 0. 4 5 | 0.097     |
| 1 6 4 | 0.89   | 1. 3 4    |
| 180   | 1. 7 8 | 0. 5 1    |
| 208   | 0. 2 7 | 0.14      |
| 2 1 3 | 0. 2 3 | 0.087     |
| 2 3 0 | 0.88   | 0.33      |
| 2 3 4 | 0.88   | 0.086     |
| 2 4 1 | 2. 8   | 1. 8      |
| 2 4 4 | > 1 0  | 3. 5      |
| 256   | 0. 1 1 | 0. 0 4 4  |
| 2 6 0 | 4. 5   | 5. 2      |
| 2 6 3 | 1. 3   | 0.58      |
| 2 7 4 | 0.88   | 0. 2 6    |
| 2 7 8 | 1. 1   | 0.63      |

により刺承し出が約4.0 に安定した時に化合物を大腿静脈から注入し、胃酸分泌抑制により出が上昇しはじめてから回復するまでの曲級がかとむ面積を指導に胃銀分泌抑制効果を測定する。PGE2の値を1としたときの効力比をPGE2 比で扱わし効力を比較する。

本方法で本発明の化合物の活性を評価した結果 を装3にまとめて示す。

表3 胃液分泌抑制作用

| 1    |
|------|
| 39   |
|      |
| 1 3  |
| 1 2  |
| 3.5  |
| 1 9  |
| 48 . |
|      |

表る つづき

殺 3 つづき

| 化合物   | 相对効力比 (PGE <sub>2</sub> -1) | 化合物   | 相対効力比 (PGE <sub>2</sub> -1 |
|-------|-----------------------------|-------|----------------------------|
| 180   | 7 2                         | 263   | 4 2                        |
| 184   | 8 5                         | 286   | 7.2                        |
| 188   | 2 3                         | 270   | 1 6                        |
| 192   | 0.7                         | 274   | 1 2                        |
| 200   | 3.0                         | 278   | 8.9                        |
| 208   | 4 5                         | 281   | 1 0                        |
| 210   | 1 3                         | 285   | 4.1                        |
| 213   | 41                          | 289   | 1 7                        |
| 230   | 1.4                         | 293   | 4.8                        |
| 2 3 4 | 4.1                         | 297   | 7 5                        |
| 238   | 11                          | 3 0 1 | 1 6                        |
| 241   | 2.1                         | 3 0 5 | 9 א                        |
| 244   | 3.9                         | 309   | 3 3                        |
| 248   | 1 3                         | 3 1 3 | 5 3                        |
| 2 5 2 | 1 3                         | 3 1 7 | 6 2                        |
| 256   | 7.8                         | 3 2 1 | 4.1                        |
| 260   | 1 3                         | 371   | 8                          |

突施例174

# 血小板凝集抑制作用

ヒト肘正中静脉上り採血した血液を800 romで10分間速心し上部を多血小板血漿(PRP)として採取する。PRPを小試験管に分注しアデノシン-2-リン酸(ADP)を添加(最終過度10 μM)して血小板凝集を誘発させ、その大きさを血小板凝集初定接触(埋化性機、東京)により摂度の変化として測定する。化合物はADP添加の1分前に加え、聚集を50条抑制する濃度をIC50値として針算する。

本方法で本発明の化合物の活性を評価した結果を投るにまとめて示す。

(以下杂白)

| 聚4 血小花 | 反凝集抑制作用                  |
|--------|--------------------------|
| 化合物    | IC <sub>50</sub> (ng/ml) |
| 156    | 0.5 6                    |
| 160    | 0.4 1                    |
| 164    | 1.35                     |
| 168    | 1.5 4                    |
| 172    | 2.1                      |
| . 184  | 2 4                      |
| 188    | 6.9                      |
| 192    | 8                        |
| 200    | 0.3 7                    |
| 208    | 0.4 7                    |
| 210    | 3 0                      |
| 213    | 0.0 7 5                  |
| 218    | 0.1 6                    |
| 2 3 0  | 0.1 9                    |
| 2 3 4  | 0.2 6                    |
| 238    | 0.24                     |
| 241    | 1 2                      |

表4 つづき

| 化合物   | IC <sub>50</sub> (rg/al) |
|-------|--------------------------|
| 2 4 4 | 2 8                      |
| 256   | 0.0 8 8                  |
| 260   | 3.5                      |
| 263   | 3.4                      |
| 266   | 2.3                      |
| 270   | 1.6                      |
| 276   | 1.3 5                    |
| 2 7 ម | 0.7 9                    |
| 281   | 0.8 2                    |
| 285   | 0.23                     |
| 289   | 0.7 4                    |
| 297   | 1 3                      |
| 305   | 90                       |
| 309   | 7 2                      |
| 3 2 1 | 0.3 3                    |

## 突施例175

## 血圧降下作用

ウイスター系雄性ラットをクロラロース麻酔下 に頚動脈にカテーテルを智置する。カテーテルは 圧トランスデューサを介してポリグラフに接続し 類動駅圧を御定する。化合物は大腿動脈に接続し たカテーテルから注射する。血圧降下の用量反応 曲機から25mmHg下降する用量をED<sub>25</sub>値とし、 効力を比較する。

本方法で本発明の化合物の活性を評価した結果 を扱5にまとめて示す。

表5 血圧降下作用

| 化 仓 物 | ED <sub>25</sub> (μ9/kg) |
|-------|--------------------------|
| 156   | 0.4 6                    |
| 160   | 0.2 3                    |
| 168   | 0.4 9                    |
| 172   | 0.7 2                    |

表5 つづき

表 5 つづき

| 化合物   | ED <sub>25</sub> (#8/19) | 化合物   | ED <sub>25</sub> (#8/kg) |
|-------|--------------------------|-------|--------------------------|
| 176   | 0.6 9                    | 260   | 0.9 8                    |
| 180   | 0.6 9                    | 263   | 0.2 3                    |
| 184   | 0.5                      | 266   | 0.3 2                    |
| 188   | 1.5                      | 270   | 0.1 2                    |
| 192   | 0.5 9                    | 274   | 0.0 5 3                  |
| 200   | 0.1 6                    | 278   | 0.1 1                    |
| 208   | 0.0 7 4                  | 281   | 0.1 4                    |
| 2 1 0 | 0.8 9                    | 285   | 0.0 5 5                  |
| 2 1 3 | 0.0 2 3                  | 289   | 0.084                    |
| 2 1 8 | 0.0 4 5                  | 293   | 4 6                      |
| 230   | 0.0 9 4                  | 297   | 0.3 4                    |
| 234   | 0.3 4                    | 301   | 0.3 6                    |
| 2 3 8 | 0.1 4                    | 305   | 0.5 5                    |
| 2 4 1 | 0.0 8 3                  | 309   | 0.3                      |
| 244   | 0.47                     | 3 1 3 | 2.1                      |
| 248   | 1 1.0                    | 317   | 1.3                      |
| 252   | 5.6                      | 321   | 0.2 2                    |
| 256   | 0.1                      | 371 . | 2.4                      |

## 特開昭62-265279 (335)

## 突施例176

## 抗高脂血症作用

体盤約2008の雄性Wistar 系ラット(1) n = 5 )を終夜船食して使用する。 6.2 5 % Triton WR-1339 生理食塩水溶液を体重1 0 0 8 あたり0.36 叫、尾静脈より注射して高脂血症を 作成した。薬物(0.3 my/kg×2)はTriton 舒 注接3時間後及び7時間後に経口投与した。対照 群には蒸留水を集物投与群と同様に投与した。 Triton 投与24時間後に採血し、血漿器コレス テロール (TC)、甜脂質 (TG) および HDLコレス テロール (HDL-C)を創定した。

本発明の化合物の投与により有意にTC.TG の レベルが減少した。又 HDL-Cは変化したいが上昇 するという有用な楽理効果が認められた。結果を 炎もに示す。

Щ # 묩 200 K 氐 9 \*

HDL-C(8.D.) 46(4)\*\* 0 (0) 28(11) (2(13) 34(12) 39(12) 39(6) (S.D.) 116(32)\*\* 141(31)\*\* 277(110)\* 205(101) 363(226) 732(347) 2 109(14.5)\*\* (8.D.) 104(94)\*\* 153(45)\*\* 92(15)\*\* 64(45)\*\* 168(35)\*\* 267(43) ដ 郵定項目 城留大(郑照) 化合物

atandard deviation 鎮準鎮證 Ġ.

第1頁の続き

Solnt Cl.4 識別記号 庁内整理番号

// A 61 K 31/557

ABN ABR ACB ACJ ACV AEL 101

C 07 D 493/04

A-8615-4C

優先権主張

❷昭61(1986)1月24日發日本(JP)動特願 昭61-13418 發昭61(1986)1月24日發日本(JP)砂特頤 昭61-13419